

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**E.A.P. DE ODONTOLOGÍA**

**Eficacia analgésica de diclofenaco más vitaminas b1, b6 y  
b12 en comparación a sólo diclofenaco en cirugía de  
tercera molar inferior**

**TESIS**

**Para optar el Título Profesional de Cirujano Dentista**

**AUTOR**

**Juan Pablo Sánchez Huamaní**

**Lima – Perú**

**2015**

**MIEMBROS DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN DE TESIS:**

Mg. C.D. Andrew Alejandro Estrada

Mg. C.D. Ernesto Vílchez Salazar

Dr. C.D. Víctor Manuel Chumpitaz Cerrate

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco primeramente a mi Dios por la vida que tengo y por la facultad para estudiar odontología, por permitirme terminar esta carrera profesional y realizar finalmente este trabajo de investigación.

A mi padre por su gran apoyo y confianza depositada en mí, sin la cual no me hubiera sido posible realizar este proyecto y a mi madre por su amor, apoyo y confianzas brindadas a lo largo de mi carrera.

A mi asesor, el Dr. Víctor Chumpitaz Cerrate, profesor e investigador de la cátedra de Farmacología de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, por su amistad, confianza y consejos brindados a lo largo de la realización de este proyecto y a la Dra. Cecilia Rodríguez por la ayuda incondicional brindada en la elaboración del presente trabajo.

Al Dr. Arturo Rodríguez Flores jefe del departamento de Odontología del HNHU por su buen recibimiento y por darme las facilidades para la realización de este trabajo.

A la Dra. Gloria Arellano Porras jefa del servicio de Cirugía Bucal y Maxilo Facial del HNHU por su gran apoyo brindado en la realización de este trabajo sin la cual no me hubiese sido posible culminar.

Al Dr. David Moreno Villalobos cirujano asistente en el del servicio de Cirugía Bucal y Maxilo Facial del HNHU por su buena disposición y apoyo brindados para poder realizar esta investigación. A los internos de odontología del HNHU del año 2014 y 2015 que me apoyaron durante mi estancia en el hospital y a todos los pacientes que aceptaron participar en esta investigación por la confianza brindada hacia mi persona.

## **Resumen**

Esta tesis está basada en un ensayo clínico, simple-ciego y no aleatorizado, realizado en el servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Nacional Hipólito Unanue, cuyo objetivo fue determinar si la terapia con diclofenaco más vitaminas B es superior a la terapia con sólo diclofenaco en pacientes sometidos a cirugía electiva de tercera molar inferior. Se formaron 2 grupos, un grupo recibió diclofenaco más vitaminas B y el otro diclofenaco solo. La variable principal fue la intensidad de dolor medida luego de 1, 3, 6, 9, 12 y 24 horas de finalizada la cirugía mediante una escala gráfica verbal del 0-100; las variables secundarias fueron el tiempo para analgesia de rescate y la cantidad de analgésicos consumidos en el postoperatorio. Treinta pacientes completaron el estudio, quince de ellos recibieron diclofenaco (75 mg) más una mezcla de vitaminas B (B1: 100 mg, B6: 100 mg y B12: 10 mg) y los otros quince solamente diclofenaco (75 mg). Ambas terapias fueron administradas por vía intramuscular al finalizar la cirugía. Los resultados mostraron que la adición de vitaminas B al diclofenaco mejoró la eficacia analgésica del diclofenaco en la variable principal pero no de manera estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ).

**Palabras clave:** diclofenaco - vitaminas b - cirugía dental - tercera molar impactada

## **Summary**

This thesis is based on a single-blind, non-randomized clinical trial which took place in the oral and maxillofacial surgery service of the Hipólito Unanue National Hospital, of which objective was to determine if the therapy using diclofenac plus B vitamins is better than the therapy using only diclofenac in patients subjected to elective surgery of inferior third molar. Two groups were formed, a group received diclofenac plus B vitamins and the other group received diclofenac only. The main variable was the intensity of pain measured after 1, 3, 6, 9, 12 and 24 hours the surgery had finished using a verbal graphic scale (0-100); the secondary variables were the time for rescue analgesics consumption and the amount of rescue analgesics taken in the postoperative period. Thirty patients completed the study, fifteen of them received diclofenac (75 mg) plus B vitamins (B1: 100 mg, B6: 100 mg and B12: 10 mg) and other fifteen patients received only diclofenac (75 mg). Both therapies were administered by intramuscular route once the surgery was finished. The results showed that by adding B vitamins to diclofenac improved the analgesic effectiveness of diclofenac in the main variable but there were no statistically significant differences.

**Keywords:** diclofenac – b vitamins – dental surgery – impacted third molar

## ÍNDICE DE CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN .....	6
II. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....	8
a. Área problema .....	8
b. Delimitación .....	9
c. Formulación .....	10
d. Objetivos .....	10
e. Justificación .....	11
f. Limitaciones .....	12
III. MARCO TEÓRICO .....	13
3.1 ANTECEDENTES .....	13
3.2 BASES TEÓRICAS .....	21
3.2.1 Dolor .....	21
3.2.2 Tercera molar inferior .....	25
3.2.3 Vitaminas B1, B6 y B12 .....	34
3.3 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS .....	39
3.4 HIPÓTESIS .....	40
3.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	41
IV. METODOLOGIA .....	43
4.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN .....	43
4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA .....	43
4.3 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICA .....	44
4.4 REGISTRO DE DATOS POR PARTE DEL PACIENTE .....	47
4.5 PROCESAMIENTO DE DATOS .....	48
4.6 ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	48
V. RESULTADOS .....	50
VI. DISCUSIÓN .....	54
VII. CONCLUSIONES .....	59
VIII. RECOMENDACIONES .....	59
IX. BIBLIOGRAFÍA .....	60
X. ANEXOS .....	69
10.1 Anexo 1 (Consentimiento informado de adulto) .....	70
10.2 Anexo 2 (Consentimiento informado de menor de edad) .....	72
10.3 Anexo 3 (Datos del paciente) .....	74
10.4 Anexo 4 (Ficha del dolor) .....	75

## I. INTRODUCCIÓN

Esta tesis está basada en una investigación realizada en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante los años 2014 y 2015 en pacientes que se sometieron a la cirugía de una tercera molar inferior incluida o semierupcionada y que voluntariamente decidieron participar en el estudio. Se realizó con la intención de comparar la eficacia analgésica del diclofenaco, con la brindada por la asociación de diclofenaco más una mezcla de vitaminas B1, B6 y B12; debido a que ya existían antecedentes del beneficio obtenido por la combinación de diclofenaco más vitaminas B1, B6 y B12 en el dolor postquirúrgico ocasionado por tonsilectomía y cirugía de miembros inferiores; pero este estudio procuró investigar si había alguna diferencia significativa en administrar diclofenaco o diclofenaco más vitaminas B1, B6 y B12 en el modelo de dolor dental; debido a que al inicio del estudio no se habían reportado investigaciones en este modelo de dolor. Se podría mencionar que gran cantidad de los AINEs actualmente existentes en el mercado han sido probados en este modelo de dolor.

Se sabe que los AINEs son uno de los medicamentos analgésicos más utilizados para controlar el dolor de leve a moderado, pero debido a su ya conocida capacidad de producir efectos adversos, principalmente gastrointestinales, sería de gran utilidad contar con alternativas analgésicas que disminuyan el requerimiento de éstos, y utilizar así la menor dosis necesaria por el menor tiempo posible, ya que los efectos adversos producidos por los AINEs son dependientes de la dosis.

Una buena alternativa es la de combinar analgésicos que actúen por diferentes mecanismos de acción, utilizando dosis inferiores de éstos con el objetivo de disminuir sus efectos adversos pero sin disminuir el efecto terapéutico deseado. La mezcla de vitaminas B1, B6 y B12 se comporta como una buena alternativa para ser utilizada como adyuvante analgésico, debido a su baja toxicidad, a pesar de ser usadas a dosis muy superiores a las que se suelen usar para los fines nutricionales. Así pues, se

emprendió la presente investigación; encontrando al finalizar el estudio, que en los resultados no se evidenció ningún beneficio estadísticamente significativo a favor de la terapia combinada (diclofenaco más vitaminas B1, B6 y B12) respecto a la terapia con sólo diclofenaco. Los resultados encontrados en esta investigación se detallan más adelante.



## II. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

### a. Área problema

La cirugía de terceras molares incluidas es un procedimiento quirúrgico común en la práctica de la cirugía oral. Luego de su realización, los pacientes sometidos a esta cirugía experimentan un cuadro clínico variable caracterizado por *dolor*, *edema* y *trismus*, el cual los limita a realizar sus actividades rutinarias de forma normal.

El dolor es el componente más molesto luego de la cirugía. En un estudio realizado por Nørholt et al, (1998) se encontró que el 64.9% de los pacientes, sometidos a la remoción quirúrgica de una tercera molar mandibular impactada, y que no recibió medicación analgésica en las primeras 5 horas después de la cirugía experimentó un dolor que osciló entre moderado a severo. El dolor más intenso ocurre frecuentemente durante las primeras 12 horas. Así pues, como se espera un dolor de tal intensidad, es recomendable hacer uso de analgésicos durante al menos 24 horas, después de la realización de este procedimiento.

Para poder controlar el dolor agudo, el cirujano dentista cuenta con una amplia variedad de agentes analgésicos: opioides, AINEs, AAP. La monoterapia con opioides podría ser una alternativa, dada su potencia analgésica para calmar el dolor postoperatorio moderado a severo, sin embargo tienen varios efectos indeseables (náuseas, vómitos, sedación excesiva, depresión respiratoria) que limitan su uso como terapia de primera línea. Su uso no es muy frecuente por parte del cirujano dentista.

Por otro lado, los AINEs han demostrado su eficacia para el manejo del dolor agudo postoperatorio que varía de leve a moderado, y se han hecho numerosos estudios que prueban que son fármacos aceptables para el manejo del dolor originado por la cirugía de tercera molar impactada. Sin embargo, estos medicamentos no están exentos de reacciones adversas, siendo el daño a la mucosa gastrointestinal, uno de los

principales, el cual es más probable que ocurra con el uso prolongado. También es digno de considerar el efecto antiagregante plaquetario que poseen, lo cual podría producir excesivo sangrado durante la cirugía o también hemorragia postoperatoria, cuando son utilizados de manera profiláctica. Aunque estos 2 inconvenientes mencionados pueden ser superados al utilizar AINEs selectivos por COX-2 (como por ejemplo: etoricoxib), sin embargo, es importante que el cirujano oral y maxilofacial pueda contar con otras alternativas analgésicas que produzcan en el paciente el mínimo de efectos adversos, y al mismo tiempo produzca el efecto clínico deseado.

#### **b. Delimitación**

El alivio del dolor postoperatorio en la cirugía bucal, no es usualmente un mayor problema, sin embargo, es importante contar con terapias analgésicas eficientes que produzcan un adecuado control del dolor y produzcan en el paciente el mínimo posible de efectos adversos. Y ha sido usual el desarrollo de nuevas drogas para eliminar esos efectos negativos. Entre los AINEs comercializados actualmente, diclofenaco es un AINE, bien conocido, que posee buenas propiedades analgésicas y antiinflamatorias, es fácilmente adquirible en las farmacias de nuestro país y de hecho, ha sido nuevamente incluido en el PNME, este año 2015, por lo que también es fácilmente adquirible en los hospitales nacionales. Estudios experimentales han demostrado que la selectividad del diclofenaco por COX-2 es casi similar a la de celecoxib, lo que disminuye el riesgo de que produzca hemorragia postoperatoria, comparado a otros AINEs preferenciales por COX-1. Esto pues, lo hace una alternativa atractiva para el manejo del dolor inflamatorio posterior a cirugía de tercera molar inferior incluida. Sin embargo, como otros fármacos de su clase, también puede producir efectos adversos indeseables, principalmente gastrointestinales, con su uso prolongado.

Una buena opción para minimizar los efectos adversos de los AINEs, es asociarlos con un adyuvante que potencie su acción y reduzca la dosis requerida de los mismos. La mezcla de vitaminas B1, B6 y B12 se comporta como un buen adyuvante analgésico. Se han venido haciendo estudios experimentales y clínicos donde se demuestra la influencia sinérgica de las vitaminas B1, B6 y B12 sobre los efectos antinociceptivos y antiinflamatorios del diclofenaco, con las ventajas de un alivio superior del dolor, una mejor disminución de la inflamación, necesidad de administrar una menor dosis del medicamento, reduciendo incluso la duración del tratamiento. Sin embargo los beneficios de esta asociación han sido estudiados en la terapia del lumbago agudo, dolor posterior a cirugías de amígdala y miembros inferiores, pero al inicio de la presente investigación no existían reportes científicos sobre el uso de esta combinación en el dolor ocasionado por la cirugía de tercera molar inferior incluida o semierupcionada.

### **c. Formulación**

¿La administración de diclofenaco asociado a una mezcla de vitaminas B1, B6 y B12 tendrá una eficacia analgésica superior a la administración de solamente diclofenaco en el dolor originado por cirugía de tercera molar inferior?

### **d. Objetivos**

#### **Objetivo general**

Determinar si la administración de diclofenaco asociado a una mezcla de vitaminas B1, B6 y B12 tiene una eficacia analgésica superior a la administración de solamente diclofenaco en el dolor originado por la cirugía de tercera molar inferior.

## **Objetivos específicos**

- ✓ Determinar la intensidad del dolor originado por la cirugía de tercera molar inferior en 15 pacientes tratados con diclofenaco asociado a una mezcla de vitaminas B1, B6 y B12 y en 15 pacientes tratados con solamente diclofenaco a las 1, 3, 6, 9, 12 y 24 h postoperatorias.
- ✓ Comparar los resultados encontrados entre ambos grupos, para evaluar si existen diferencias significativas.
- ✓ Determinar el tiempo transcurrido desde la finalización de la cirugía hasta que los pacientes tomaron la 1ª medicación analgésica, haciendo esto para cada paciente (15 tratados con diclofenaco asociado a una mezcla de vitaminas B1, B6 y B12 y 15 tratados con solamente diclofenaco).
- ✓ Comparar los resultados encontrados entre ambos grupos, para evaluar si existen diferencias significativas.
- ✓ Determinar el consumo total de analgésicos de rescate en los 15 pacientes de tratados con diclofenaco asociado a una mezcla de vitaminas B1, B6 y B12 y en los 15 pacientes tratados con solamente diclofenaco.
- ✓ Comparar los resultados encontrados entre ambos grupos, para evaluar si existen diferencias significativas.

## **e. Justificación**

Dado que la cirugía de tercera molar inferior incluida es un tratamiento que ocasiona un dolor inflamatorio intenso, se requiere de fármacos con acción analgésica y antiinflamatoria eficaz, que posean un buen perfil de seguridad. La terapia con AINEs es una buena opción, pero dada su capacidad de provocar reacciones adversas (sobre todo en la terapia prolongada), sería bueno buscar adyuvantes analgésicos que potencien su efecto analgésico, y reduzcan el requerimiento de los AINEs.

Como ya existía evidencia científica del beneficio de la combinación de diclofenaco más las vitaminas B1, B6 y B12, en el dolor postoperatorio originado por cirugía de amígdalas y miembros inferiores; esta investigación pretendió determinar si la terapia de diclofenaco combinado con la mezcla de vitaminas B1, B6 y B12 era superior a la terapia de sólo diclofenaco en el dolor originado por cirugía de tercera molar inferior; esto debido a que al inicio de la presente investigación no se encontraron reportes científicos que hayan investigado la eficacia de esta combinación en este tipo de dolor.

#### **f. Limitaciones**

Una de las limitaciones de la presente investigación es que los pacientes poseen diferentes umbrales del dolor, es decir que no todos categorizan igual un mismo estímulo doloroso, esta es una limitación debido a que existe una ligera variación interpersonal en relación a la percepción del dolor inflamatorio lo cual pudo inclinar los resultados hacia uno u otro grupo estudiado.

### **III. MARCO TEÓRICO**

#### **3.1 ANTECEDENTES**

##### **2013, Magaña-Villa et al.<sup>1</sup>**

Realizaron un ensayo clínico aleatorizado y doble-ciego, en pacientes con osteoartritis severa. Participaron 48 pacientes programados para artroplastia total de rodilla, que antes de iniciar la terapia tenían un dolor  $\geq 7$  medidos en una escala visual análoga del 0-10 cm. Éstos fueron asignados a recibir una inyección intramuscular simple de 75 mg de diclofenaco de sodio solo (n=24), o combinado con 100 mg de B1, 100 mg de B6 y 5 mg de B12 (n=24). Los resultados mostraron que el diclofenaco más vitaminas B fue más eficaz que diclofenaco solo en reducir el dolor a las 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas registradas en la EVA ( $p<0.05$ ); además un mayor número de pacientes en la terapia combinada (N=12) percibió un alivio completo del dolor en comparación con los pacientes tratados con diclofenaco solo (N=3,  $p<0.05$ ).

Los autores concluyeron que la combinación de diclofenaco más vitaminas B podría ser una mejor opción que diclofenaco solo para el tratamiento de la osteoartritis y otras condiciones de dolor inflamatorio, pero dicen que más ensayos clínicos son necesarios para confirmar esta posibilidad.

##### **2012, Ponce-Monter et al.<sup>2</sup>**

Realizaron un ensayo clínico a doble-ciego, aleatorizado en 122 pacientes con dolor agudo originado por fractura de miembros inferiores y cirugía subsecuente, a los que se le colocó en 2 grupos: grupo diclofenaco (75 mg de diclofenaco; n=62) y grupo diclofenaco más vitaminas B (75 mg de diclofenaco, 100 mg de tiamina, 100 mg de piridoxina y 1 mg de cianocobalamina; n=60).

Los resultados mostraron que el diclofenaco más vitaminas B fue más eficaz que diclofenaco en reducir el dolor a las 8, 12, 24, 36 y 48 horas registradas en la EVA

( $p < 0.05$ ), mientras diclofenaco fue más efectivo que diclofenaco más vitaminas B sólo a las 4 horas ( $p < 0.05$ ). Además los valores en la escala de Likert indicaron que los pacientes del grupo diclofenaco más vitaminas B tuvieron un mejor control del dolor.

### **2009, Mibielli et al.<sup>3</sup>**

Realizaron un estudio clínico controlado, aleatorio y doble ciego para evaluar la influencia de las vitaminas B1, B6 y B12 sobre el éxito de la analgesia alcanzada por el diclofenaco en sujetos con lumbago agudo. Usaron 2 grupos, el grupo DB con 187 sujetos (50 mg diclofenaco, 50 mg de tiamina, 50 mg de piridoxina y 1 mg de cianocobalamina) y el grupo D con 185 sujetos (50mg diclofenaco), ambos administrados 2 veces al día.

El periodo de estudio duró un máximo de 7 días. Si la suficiente reducción del dolor era alcanzada los sujetos podían retirarse del tratamiento después de 3 ó 5 días. Después de 3 días de tratamiento, hubo diferencia significativa en gran proporción de sujetos en el Grupo DB ( $n=87$ ; 46,5%) que en el Grupo D ( $n=55$ ; 29%) que terminaron el estudio debido al éxito del tratamiento.

Los autores concluyeron que la combinación de diclofenaco más vitaminas B fue superior a la terapia de diclofenaco solo en el alivio del lumbago después de 3 días de tratamiento. Se demostró un ahorro de analgésico en este estudio con la terapia combinada de diclofenaco más vitaminas B.

### **2008, Kahn et al.<sup>4</sup>**

Realizaron un ensayo clínico aleatorizado, para evaluar si el uso combinado de diclofenaco más vitaminas B reduciría la duración del tratamiento en 50 pacientes con lumbago agudo. Los pacientes fueron aleatoriamente divididos en 2 grupos; el grupo 1 recibió diclofenaco 25 mg más vitaminas B1, B6 y B12 en tabletas 3 veces por día. El grupo 2 recibió sólo una tableta de diclofenaco 25 mg tres veces por día. La evaluación clínica del éxito terapéutico fue realizado usando el siguiente sistema de

puntuación: “Excelente”, “bueno” y “razonable”. Resultados: luego de 7 días, 22 (88%) pacientes del grupo 1 y 10 (40%) pacientes del grupo 2 tuvieron un “Excelente” alivio del dolor y fueron capaces de seguir con sus actividades rutinarias ( $p < 0.05$ ). Los 3 pacientes restantes del grupo 1 fueron completamente aliviados del dolor en los siguientes 3 días (duración total del tratamiento fue 10 días) mientras 15 pacientes en el grupo 2 tuvieron que completar otros 10 días (duración del tratamiento 15 días) para su completa cura.

Los autores concluyeron que la combinación de diclofenaco de sodio y vitaminas B1, B6 y B12 es más efectiva en obtener analgesia con dosis reducidas de diclofenaco de sodio y también en obtener una duración más corta del tratamiento en pacientes con lumbago agudo.

#### **2007, Rodrigues et al.<sup>5</sup>**

Realizaron un estudio experimental en ratas y ratones para evaluar el efecto antinociceptivo y antiinflamatorio de las vitaminas B.

Para evaluar el dolor, usaron la prueba de contorsiones abdominales en ratones, inducido por el ácido acético. Los resultados mostraron que la combinación de vitaminas B1, B6 y B12 potenciaron el efecto del diclofenaco y de la nimesulida ( $p < 0.05$ ), pero sólo la vitamina B12 de forma aislada logró potenciar el efecto del diclofenaco, cuando las otras dos vitaminas no lo hicieron.

Para evaluar la inflamación usaron la prueba del edema inducido por carragenina. Los resultados mostraron que la combinación de vitaminas B1, B6 y B12 potenció el efecto de la nimesulida a las 2, 3 y 4 horas posteriores a la inyección de carragenina. También la combinación de vitaminas B1, B6 y B12 potenció el efecto antiinflamatorio del diclofenaco pero sólo a las 4 horas.

Los autores resaltan que las vitaminas B influyen positivamente sobre el efecto antinociceptivo y antiinflamatorio del diclofenaco y de la nimesulida.



**2006, Medina-Santillán et al.<sup>6</sup>**

Realizaron un estudio aleatorizado, doble-ciego para evaluar si las vitaminas B ejercían un efecto sinérgico sobre el diclofenaco, en el dolor posterior a tonsilectomía. Dos grupos, de 20 pacientes cada uno, participaron en el estudio. El grupo 1 recibió una mezcla de vitaminas B (B1: 100 mg, B6: 100 mg y B12: 5 mg) por infusión I.V. doce horas antes de la tonsilectomía, mientras el grupo 2 recibió vehículo. Ocho horas antes de la tonsilectomía ambos grupos recibieron 50 mg de diclofenaco I.V. Dos horas después de la operación el grupo 1 recibió otra infusión de una mezcla de vitaminas B y el grupo 2 recibió vehículo.

Los resultados muestran que ambas terapias fueron efectivas y bien toleradas. El pre-tratamiento con las vitaminas B1, B6 y B12 redujo la necesidad de diclofenaco post-operatorio por parte de los pacientes. Los autores concluyeron que esta combinación es efectiva en el tratamiento del dolor posquirúrgico por tonsilectomía, reduciendo el requerimiento de diclofenaco post-operatorio.

**2005, Nakaema et al.<sup>7</sup>**

Realizaron un estudio en ratas y ratones para evaluar la potenciación del efecto antinociceptivo y antiinflamatorio del diclofenaco y de la talidomida por las vitaminas B. Para evaluar el edema usaron la prueba del edema de pata inducido por la carragenina. Los resultados mostraron que la mezcla de B1, B6 y B12 potenció el efecto antiinflamatorio del diclofenaco a las dosis de 25 y 50 mg/kg, pero sólo luego de 4 horas, en cambio sí potenciaron el efecto antiinflamatorio de la talidomida luego de 2, 3 y 4 horas.

Para evaluar el dolor se utilizó el modelo de contorsiones abdominales inducido por el ácido acético. Los resultados mostraron que la mezcla de B1, B6 y B12 potenciaron el efecto antinociceptivo del diclofenaco a dosis de 25 y 50 mg/kg y de la talidomida. Las vitaminas B1, B6 y B12 dadas individualmente también potenciaron el efecto antinociceptivo de la talidomida; pero sólo la vitamina B12 potenció los del diclofenaco.

Con estos resultados obtenidos, los autores recomiendan el uso del diclofenaco más las vitaminas B en el manejo del dolor crónico con el objetivo de reducir los efectos adversos del diclofenaco.

**2004, Rocha-González et al.<sup>8</sup>**

En este estudio evaluaron la posible interacción sinérgica entre el diclofenaco y las vitaminas B (100:100:1 de vitamina B1, B6 y B12, respectivamente). Utilizaron ratas Wistar hembras, a las que les inyectaron en la pata derecha microl 50 de formalina diluida (1%). La reducción del número de retiradas de pata era considerada como antinocicepción. Se administró diclofenaco (0.31-316 mg/kg), vitaminas B (32-178 mg/kg), o una combinación de vitaminas B y diclofenaco oralmente y se determinó el efecto antinociceptivo. Los resultados indicaron que el diclofenaco y las vitaminas B orales pueden interactuar sinérgicamente para reducir el dolor inflamatorio en la prueba de la formalina y para sugerir el uso de esas combinaciones para el alivio de esta clase de dolor en seres humanos.

**2002, Reyes et al.<sup>9</sup>**

Realizaron un estudio experimental en ratas para evaluar el efecto antinociceptivo del diclofenaco solo y combinado con las vitaminas B. Para esto utilizaron la prueba de hiperalgesia térmica. A un grupo de ratas les aplicaron diclofenaco en dosis incrementadas (1.8, 3.2 y 5.6 mg/kg, p.o.) y a otro vitaminas B1/B6/B12 (56:56:0.56, 100:100:1 y 177:177:1.77 mg/kg, p.o. respectivamente), resultando que sólo diclofenaco logró inhibir actividad antinociceptiva de forma dosis-dependiente, mas no la combinación de vitaminas B. Seguidamente probaron la combinación de diclofenaco (1.8 mg/kg) con las vitaminas B1/B6/B12 (18:18:0.18, 32:32:0.32 y 56:56:0.56 mg/kg, p.o.), encontrando que dichas combinaciones incrementaron el efecto antinociceptivo del diclofenaco (1.8 mg/kg), de una manera dosis-dependiente.

Los autores afirman que la combinación del diclofenaco y las vitaminas B tienen un mejor perfil antihiperálgico en la prueba de hiperálgia térmica que las drogas individuales y apoyan el uso clínico de esta combinación en condiciones de dolor inflamatorio.

**2001, França et al.<sup>10</sup>**

Realizaron un estudio experimental en ratones para caracterizar el efecto antinociceptivo y antiinflamatorio de las vitaminas B. Para evaluar el efecto antinociceptivo usaron los siguientes modelos: *constricciones abdominales inducidos por ácido acético, respuesta nociceptiva inducida por formaldehído, modelo del plato caliente*. Para evaluar el efecto antiinflamatorio usaron la prueba del edema de pata inducido por inyección subcutánea de formaldehído. Sólo la terapia crónica con la combinación de vitaminas B1/B6/B12 y la terapia aguda de riboflavina (50 mg/kg, i.p.) lograron reducir el edema de pata producido por el formaldehído.

Los autores concluyeron que tiamina, piridoxina, riboflavina o la asociación tiamina/piridoxina/cianocobalamina, indujeron un marcado efecto antinociceptivo en 2 modelos químicos de nocicepción, mas no en el modelo del plato caliente, y sugieren que el efecto antinociceptivo inducido por las vitaminas B es resultado de una inhibición de la síntesis y/o acción de mediadores inflamatorios.

**1999, Reyes et al.<sup>11</sup>**

Realizaron un estudio en un modelo de “dolor inducido por deterioro funcional en ratas”. El dolor fue producido por la inyección intraarticular de ácido úrico en la pata trasera de la rata. Realizaron 3 series experimentales.

Los resultados de la 1ª serie mostraron que sólo diclofenaco produjo efecto antinociceptivo significativo más no las vitaminas B a las dosis probadas.

En la 2ª serie los resultados mostraron que las vitaminas B incrementaron el efecto antinociceptivo del diclofenaco de manera dosis dependiente.

En la 3ª serie los resultados mostraron que sólo la vitamina B12 potenció el efecto antinociceptivo del diclofenaco significativamente, pero no las vitaminas B1 y B6.

Los autores concluyeron que la vitamina B12 es el ingrediente activo de esta combinación de vitaminas B.

**1990, Kuhlwein et al.<sup>12</sup>**

Realizaron un ensayo clínico donde se trataron 123 pacientes con síndrome de dolor agudo de espina lumbar con diclofenaco más vitaminas B ó diclofenaco solo por 7 días. Cuarenta y cinco pacientes detuvieron el tratamiento debido a la remisión de los síntomas, 30 pertenecían al grupo terapéutico combinado, y 15 al grupo diclofenaco solo, mostrando una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). Todos los parámetros concernientes al alivio del dolor y el movimiento de la columna vertebral mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la combinación de diclofenaco y vitaminas B.

**1989, Bartoszyk y Wild.<sup>13</sup>**

Examinaron si una mezcla de vitaminas B1, B6 y B12 (Neurobion), tenía actividad antinociceptiva por sí misma o potenciaba el efecto de diclofenaco sobre la hiperalgesia inducida por carragenina. Encontraron que solamente la dosis más alta de la mezcla de vitaminas B (667mg/kg de B1 y B6, 6.7mg/kg de B12, p.o.) exhibió actividad antinociceptiva. Además dosis más bajas que solas carecían de actividad (100-250mg/kg de B1 y B6, 1-2.5mg/kg de B12, p.o.) reforzaron el efecto antinociceptivo del diclofenaco. Del estudio se concluye que la mezcla de vitaminas B administrada a dosis altas posee actividad antinociceptiva, pudiendo disminuirse la dosis de diclofenaco cuando se administra de forma concomitante con las vitaminas B1, B6 y B12 en dosis más bajas.

**1988, Vetter et al.<sup>14</sup>**

Se realizó el estudio para determinar si la duración del tratamiento de los desórdenes reumáticos degenerativos de la espina dorsal lumbar puede ser acortada con la adición de vitaminas B al régimen terapéutico. Se comparó la eficacia clínica de diclofenaco (50mg) con una terapia combinada de diclofenaco (50mg) más vitaminas B1, B6 y B12 (50mg, 50mg, 0,25mg respectivamente). Se administró tratamiento por 2 semanas a 3 cápsulas por día, con la opción de terminar el tratamiento en una semana en caso de alivio total del dolor. 19 (7,9%) pacientes del grupo de diclofenaco y vitaminas B interrumpieron el tratamiento comparado a 10 (4,2%) del grupo diclofenaco ( $p<0,05$ ). Además el alivio del dolor fue superior en el grupo de terapia combinada.

## **3.2 BASES TEÓRICAS**

### **3.2.1 Dolor**

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define dolor como *“una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión presente o potencial o descrita en términos de la misma”*.

El dolor es una experiencia destinada a la protección<sup>15</sup>. La capacidad de detectar estímulos nocivos es esencial para la supervivencia y el bienestar de un organismo. Esto se puede ejemplificar mediante el examen de individuos que sufren de anomalías congénitas que los hacen incapaces de detectar estímulos dolorosos. Estas personas no pueden sentir dolor punzante de un objeto afilado, el calor de una llama abierta, o incluso las molestias asociadas con lesiones internas, como un hueso roto. Como resultado, ellos no realizan conductas de protección adecuadas contra estas condiciones, muchas de las cuales pueden resultar ser potencialmente mortales<sup>16</sup>.

#### **3.2.1.1 Clasificación del dolor**

El dolor puede ser clasificado partiendo desde varios criterios (el tiempo de duración, su patofisiología, su etiología, su localización). Aquí el dolor será clasificado según su patofisiología subyacente (nociceptivo y no nociceptivo) y según su duración (agudo, crónico).

##### **a. Según su patofisiología:**

##### **- Dolor Nociceptivo**

El dolor nociceptivo resulta de la activación de los nociceptores (fibras A-δ y fibras C) en respuesta a un estímulo nocivo sobre los tejidos corporales, que puede ser

secundario a una lesión, enfermedad, inflamación, infección o cirugía. Los estímulos dolorosos pueden venir de una parte externa del cuerpo (piel, mucosa) o interna (articulación, músculo, vaso sanguíneo, órganos abdominales o pélvicos).

*En el dolor nociceptivo el funcionamiento del sistema nervioso es correcto, encontrándose este sistema intacto<sup>17,18</sup>.*

A su vez el dolor nociceptivo se puede subdividir en: dolor somático y dolor visceral.

**Dolor somático.** En esta forma de dolor el impulso nociceptivo se origina en estructuras con gran inervación discriminativa provenientes de la piel, músculos, huesos, y articulaciones<sup>19</sup>. Puede ser agudo o sordo y es a menudo dolorido en naturaleza. Es un tipo de dolor que es familiar para el paciente, como un dolor de muelas. Puede ser exacerbado por el movimiento (dolor incidente) y aliviarse con el reposo. Es bien localizado y relacionado a una lesión subyacente. Ejemplos de dolor nociceptivo somático incluyen dolor metastásico de huesos, dolor posquirúrgico, dolor musculoesquelético y dolor artrítico. Estos dolores suelen responder bien a los analgésicos primarios, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los opiáceos<sup>17</sup>.

**Dolor visceral.** Es generado por el impulso nociceptivo originado en estructuras viscerales inervadas fundamentalmente por el sistema neurovegetativo (isquemia, espasmo del músculo liso, tracción-distensión de vísceras o serosas)<sup>19</sup>.

El dolor visceral se caracteriza por ser profundo, que oprime, con cólicos, mal localizado que en ocasiones se irradia o se refiere en un área distante al órgano afectado. Suele acompañarse de sensaciones autonómicas que incluyen náuseas, vómitos y sudoración. Ejemplos de dolor nociceptivo visceral incluyen el cáncer de páncreas, obstrucción intestinal, y la metástasis intraperitoneal<sup>17</sup>.

## **- Dolor no nociceptivo**

El dolor no nociceptivo puede dividirse en neuropático y psicogénico.

**Dolor neuropático.** Es definido como “dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso”<sup>20</sup>. El dolor neuropático es generado por un impulso nervioso anormal producido por alteración anatómica o funcional de las estructuras nerviosas y percibido como nocicepción periférica. Este dolor con frecuencia se asocia con pérdida sensorial, sensaciones espontáneas anormales, o en ocasiones sensaciones aberrantes no placenteras. Algunos pacientes con dolor neuropático también presentan una sensación paradójica al calor que se manifiesta como una sensación de quemazón cuando el paciente se expone al frío. Otro ejemplo de dolor neuropático, es el síndrome del miembro "fantasma", que se observa en pacientes que han sufrido amputaciones de alguna de sus extremidades<sup>17</sup>. El dolor neuropático con frecuencia es resistente a los analgésicos convencionales como opioides y AINEs<sup>21</sup>.

**Dolor psicogénico.** El dolor psicógeno es un dolor no orgánico, que surge como consecuencia de padecimientos de origen psíquico. Entre ellos, puede incluirse los que aparecen en las neurosis (histeria, estados obsesivos compulsivos, estado de ansiedad e hipocondriasis) y en la psicosis (esquizofrenia en forma de alucinaciones y especialmente en los trastornos afectivos en forma de equivalentes).

Además, el dolor psicógeno forma parte de los síndromes dolorosos crónicos, que es real y que precisa de un tratamiento específico por el psiquiatra.<sup>22</sup>



## **b. Según el tiempo de duración.**

### **- Dolor agudo.**

Se define como *“dolor de inicio reciente y de probable duración limitada. Tiene generalmente una relación temporal y causal identificable a una injuria o enfermedad”*.<sup>20</sup> Este dolor produce una serie de efectos indeseables, como consecuencia de la llegada del estímulo doloroso a distintos niveles del SNC. Su duración es corta, bien localizado, se acompaña de ansiedad y de signos físicos autonómicos (taquicardia, hipertensión, taquipnea, íleo, náuseas, vómitos, sudoración, palidez, entre otros). Puede ser superficial (piel y mucosas), profundo (músculos, huesos, articulaciones, ligamentos) y visceral.<sup>22</sup>

### **- Dolor crónico.**

El dolor crónico se ha descrito convencionalmente como *“aquel que persiste más allá de un periodo de tres meses, tiempo en el cual se espera que la recuperación de los tejidos lesionados sea completa”*<sup>22</sup>; y con frecuencia puede no haber claramente *causa identificable*<sup>20</sup>. El dolor crónico no responde al tratamiento de una causa específica y no hay signos de actividad del Sistema Nervioso Autonómico. Se asocia con cambios de la personalidad y depresión (tristeza, pérdida de peso, insomnio, desesperanza), convirtiéndose el dolor –no ya en un síntoma como en el caso del dolor agudo- sino en una enfermedad. El dolor crónico puede ser nociceptivo, neuropático o ambos. En la mayoría de los casos se requiere un enfoque terapéutico multidisciplinario<sup>22</sup>.

### 3.2.2 Tercera molar inferior

La tercera molar o muela del juicio es el último diente en erupcionar en los seres humanos, el sobrenombre de “muela del juicio”, “cordal”, “muela de prudencia” o “muela de discreción” es debido a la erupción del tercer molar que coincide con el momento en que uno comienza a ser responsable de sus actos, capaz de decidir y aceptar el resultado de sus acciones.<sup>23</sup>

#### 3.2.2.1 Términos usados para nombrar a los dientes incluidos.

En los libros de cirugía oral, podemos encontrar diferentes términos: diente retenido, diente impactado, diente incluido, diente enclavado y otros, para nombrar a los dientes que ya pasaron el tiempo normal de su erupción, y que no se asoman en la cavidad oral.

Según Gay Escoda,<sup>24</sup> se denomina “**impactación**” a la detención de la erupción de un diente producida por una barrera física (otro diente, hueso o tejidos blandos) en el trayecto de erupción, el cual es detectable clínica o radiográficamente, aunque también podría ocurrir por una posición anormal del diente. Y se denomina “**retención primaria**” cuando no se puede identificar una barrera física o una posición o un desarrollo anormal como explicación para la interrupción de la erupción de un germen dentario, que “*aún no ha aparecido en la cavidad bucal*”. “**Retención secundaria**” es definida como la detención de la erupción de un diente “*después de su aparición en la cavidad bucal*” sin existir una barrera física en el camino eruptivo, ni una posición anormal del mismo.

Un diente incluido es aquel que permanece dentro del hueso y por tanto el término “**inclusión**” engloba los conceptos de retención primaria y de impactación ósea.

La inclusión a su vez se puede subclasificar en inclusión intraósea (parcial o completa) o inclusión submucosa. Dentro de la inclusión, también podemos distinguir entre la

inclusión ectópica, cuando el diente incluido está en una posición anómala pero cercana a su lugar habitual, y la inclusión heterotópica, cuando el diente se encuentra en una posición anómala más alejada de su localización habitual.

Otros autores también usan el término “**diente retenido**”. De acuerdo a Archer, la expresión de “dientes retenidos”, se usa de manera imprecisa para incluir los dientes retenidos en el verdadero sentido de la palabra, es decir, dientes cuya erupción normal es impedida por dientes adyacentes o hueso.<sup>25</sup>

### **3.2.2.2 Tiempo de erupción de las terceras molares.**

La edad media de erupción de la tercera molar en los varones es de 19,9 años y de 20,4 años en las mujeres, aunque se acepta como normal que pueda existir un retraso de la erupción de aproximadamente dos años.<sup>24</sup> Sin embargo puede ocurrir que estos dientes queden atrapados total o parcialmente en el hueso mandibular o maxilar más allá del tiempo de su erupción debido a diversas causas (falta de espacio, presencia de quistes, mala posición de las terceras molares, etc.).

Los dientes que quedan incluidos con mayor frecuencia son los terceros molares superiores e inferiores y los caninos superiores. La mayoría de estadísticas sobre frecuencia de las inclusiones dentarias es similar a la de Berten-Cieszynski (Tercera molar inferior 35%, canino superior 34%, tercer molar superior 9%).<sup>24</sup>

Existe otro estudio realizado en Perú por Verde-Ríos<sup>26</sup>, que refuerza el hecho de que las terceras molares mandibulares son las que más se encuentran incluidas. Este estudio incluyó a pacientes de 18-30 años de una clínica odontológica donde se encontró que de una muestra de 451 terceros molares mandibulares el 49.45% presentaban impactación dentaria.

Así pues, estos datos nos indican la alta frecuencia con que se encuentran incluidas las terceras molares mandibulares, razón por la cual su extracción es, de hecho, un procedimiento común en la cirugía oral.

### **3.2.2.3 Cirugía de tercera molar inferior**

La cirugía de tercera molar inferior, no es sino la extracción quirúrgica de la tercera molar mandibular. Se realiza debido a múltiples motivos: presencia de patología infecciosa, indicación ortodóntica, fractura mandibular que compromete la tercera molar, entre otros.

Esta cirugía ha sido ampliamente recomendada para comparar la eficacia analgésica y tolerabilidad de fármacos<sup>27</sup>, debido a las siguientes razones que a continuación se enumeran:

1. Los procedimientos son electivos, pues es necesario que los pacientes voluntariamente necesiten extraerse la muela, y así se cumpla con las normas éticas.
2. La inflamación que se induce en el paciente es predecible, ya que es conocido que este procedimiento genera en el paciente un cuadro inflamatorio variable que suele resolver hacia el 7<sup>mo</sup> día aproximadamente.
3. La población de estudio es compuesta generalmente por personas jóvenes y saludables.
4. El trauma quirúrgico que se produce puede ser estandarizado y reproducible para todos los pacientes.

### **3.2.2.4 Postoperatorio de la cirugía de tercera molar inferior impactada**

Luego de realizada la cirugía el dolor, el trismus y el edema son las complicaciones postoperatorias más comunes y éstas influyen en la calidad de vida del paciente en los días que suceden a la cirugía.

De las complicaciones mencionadas arriba, el dolor es el síntoma más molesto. Se acepta generalmente que el dolor luego de la cirugía de tercera molar inferior impactada varía entre moderado a severo el primer día<sup>28</sup>, y que el pico de intensidad suele ocurrir en el transcurso de las primeras 8 horas<sup>27,29-32</sup>. Asimismo se ha demostrado que el nivel de dolor que ocasiona esta cirugía ha sido encontrado más alto que otros tipos de procedimientos en cirugía oral y periodontal<sup>33</sup>, el cual hace este procedimiento el más adecuado para probar analgésicos.

#### **3.2.2.5 Manejo del dolor posterior a cirugía de tercera molar inferior**

Las drogas más frecuentemente utilizadas para tratar el dolor postoperatorio agudo son los AINEs, opioides y paracetamol. De éstos los AINEs son uno de los que más se utilizan para manejar el dolor postoperatorio ocasionado por la cirugía de tercera molar inferior impactada, los opioides, posiblemente no sean utilizados con frecuencia en el manejo del dolor ocasionado por esta cirugía. Por estas razones se describirá mejor los AINEs en la sección subsecuente, y entre ellos al AINE diclofenaco, por ser el control positivo en este estudio.

##### **3.2.2.5.1 Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs)**

El término AINEs es utilizado para referirse a ambos: AINEs-Ns (No selectivos) y coxibs (inhibidores selectivos de COX-2). Los AINEs tienen una gama de efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos y son analgésicos efectivos en una variedad de estados dolorosos agudos<sup>20</sup>.

##### **a. Mecanismo de acción**

Pese a la intensa investigación químico-farmacológica de las últimas décadas y a la heterogeneidad estructural de los muchos AAP/AINE existentes, la acción fundamental de todos ellos sigue girando en torno a la incuestionable inhibición que ejercen sobre la síntesis de prostaglandinas.

En efecto, de modo irreversible como es el caso del ácido acetilsalicílico (AAS), o de forma reversible como es el caso de los demás, todos ellos inhiben la enzima ciclooxigenasa (COX) que convierte al ácido araquidónico en los endoperóxidos cíclicos PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub>, para inmediatamente dar forma a los eicosanoides prostaglandinas (PG) y tromboxanos. A partir de esta acción se pretende explicar la pequeña constelación de efectos farmacológicos comunes a todos estos fármacos, tanto los terapéuticos (la analgesia, la antipiresis, la acción antiinflamatoria y antiplaquetaria) como los tóxicos (gastrointestinales, renales, alérgicos, etc.).

En primer lugar, existen tres isoformas de COX, la COX-1, la COX-2 y la COX-3, describiendo cada una de ellas, tenemos:

**La COX-1** es una enzima constitutiva que sintetiza PG implicadas en la homeostasis general y, en consecuencia, está expresada en la mayoría de los tejidos del organismo, si bien los valores de su expresión varían entre los diversos tipos celulares. Los valores de COX-1 se mantienen constantes dentro de una misma población celular, aunque pueden aumentar de 2 a 4 veces por estímulos hormonales o factores de crecimiento.

Su grado de expresión basal varía entre poblaciones celulares distintas; estructuras como el endotelio vascular o las plaquetas presentan niveles muy elevados. La isoforma constitutiva dominante en las células del epitelio gástrico es COX1, pero no COX2, y constituye la principal fuente para la formación de prostaglandinas citoprotectoras.

**La COX-2**, en cambio, es una isoforma indetectable de forma basal en la mayoría de los tejidos en los que sólo produce prostanoïdes en circunstancias especiales. Pero hay varias excepciones a esta norma y se encuentran niveles altos de COX-2 en la próstata, el timo del recién nacido y en el sistema nervioso central. En respuesta a mitógenos, factores de crecimiento, citoquinas (IL-1) y factores tumorales (TNF- $\alpha$ ), se

expresa en la mayoría de los tejidos alcanzando niveles 10 a 80 veces superiores a los basales; esta expresión puede ser bloqueada por los glucocorticoides<sup>34</sup>.

**La COX-3**, una variante de corte y empalme de la COX-1 identificada en el encéfalo canino muestra alguna susceptibilidad para la inhibición por el paracetamol in vitro. Sin embargo, esta variante de corte-empalme no existe en el ser humano<sup>35</sup>.

Se piensa que la inhibición de la COX-1 en el estómago explica en gran medida los fenómenos adversos que en este órgano complican la administración de AINES convencionales, y con ello se planteó la posibilidad teórica de que se obtengan AINES específicos para inhibir la COX-2 (coxibs), para disminuir sus efectos adversos gastrointestinales.

#### **b. Eficacia analgésica de los AINES**

Simples dosis de AINE-Ns son efectivos en el tratamiento del dolor posterior a la cirugía, dolor de espalda baja, cólico renal y dismenorrea primaria.

Los AINEs-Ns son componentes integrales de la analgesia multimodal. Sin embargo, mientras son analgésicos adyuvantes útiles, son inadecuados como agentes analgésicos únicos para el tratamiento del dolor postoperatorio severo. Cuando son dados en combinación con opioides después de la cirugía, los AINEs-Ns resultan en una mejor analgesia, reduce el consumo de opioides y una menor incidencia de PONV y sedación<sup>20</sup>.

##### **3.2.2.5.2 Diclofenaco**

Diclofenaco, un derivado del ácido fenilacético, tiene actividades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. Su potencia es mucho mayor que la de la indometacina, el naproxeno u otros AINES tradicionales. Está autorizado para el tratamiento sintomático a largo plazo de la artritis reumatoide, la osteoartritis, la espondilitis anquilosante, el dolor, la dismenorrea primaria y la migraña aguda<sup>35</sup>.

## **a. Farmacodinamia**

**Mecanismo de acción.** Como los demás AINEs tradicionales su principal mecanismo de acción es la inhibición de las enzimas COX-1 y COX-2, siendo su selectividad por la COX-2 similar a la de celecoxib. Además de su capacidad para inhibir la enzima COX-1 y COX-2, hay evidencia que diclofenaco exhibe propiedades adicionales independientes a las prostaglandinas, que median su efecto antinociceptivo, por ejemplo, diclofenaco es capaz de inhibir los canales con compuerta de H<sup>+</sup> en neuronas sensoriales<sup>36</sup>, incrementa la concentración de kinurenato (un antagonista endógeno de receptores NMDA)<sup>37</sup>, estimula la vía de los canales arginina-óxido nítrico-GMPc-K<sup>+</sup>,<sup>38</sup> y activa los mecanismos dependientes de metformina y fenformina para inducir antinocicepción<sup>39,40</sup>. Todos estos mecanismos contribuyen a su efecto antinociceptivo.

Hay también evidencia que diclofenaco inhibe la vía de la lipooxigenasa, reduciendo la formación de leucotrienos (que son también autacoides pro-inflamatorios); y también existe especulación de que diclofenaco puede inhibir la fosfolipasa A2 como parte de su mecanismo de acción. Estas acciones adicionales pueden explicar la alta potencia del diclofenaco<sup>41</sup>.

## **b. Farmacocinética<sup>42</sup>**

- **Absorción.** Diclofenaco es 100% absorbido después de una administración oral comparado a la administración IV, según lo medido por su recuperación urinaria. Sin embargo, debido al metabolismo del primer paso, solo alrededor del 50% de la dosis absorbida está disponible sistémicamente. Las comidas no tienen un efecto significativo sobre el grado de absorción del diclofenaco. Sin embargo, hay usualmente un retraso en el inicio de la absorción de 1 a 4.5 horas y una reducción en los niveles plasmáticos pico de <20%.



- **Distribución.** El volumen aparente de distribución del diclofenaco de sodio es 1.4 L/Kg. Diclofenaco se une en más del 99% a las proteínas plasmáticas humanas, principalmente a albúmina. La unión a proteínas plasmáticas es constante sobre el rango de concentración (0.15-105 mcg/mL) alcanzado con la dosis recomendada. La difusión dentro de la articulación ocurre cuando los niveles plasmáticos son más altos que aquellos encontrados en el fluido sinovial, después del cual el proceso se revierte y los niveles en el fluido sinovial son más altos que los niveles plasmáticos.

- **Metabolismo.** Cinco metabolitos del diclofenaco han sido identificados en el plasma y orina humano. Los metabolitos incluyen 4'-hidroxi-, 5'-hidroxi-, 3'-hidroxi-, 4',5dihidroxi- y 3'-hidroxi-4'-methoxy diclofenaco. En pacientes con disfunción renal, las concentraciones pico de los metabolitos 4'-hidroxi- y 5'-hidroxi-diclofenaco fueron aproximadamente 50% y 4% del compuesto original después de una simple dosis oral comparado a 27% y 1% en sujetos normales sanos. Sin embargo, los metabolitos del diclofenaco sufren más glucuronidación y sulfatación seguido por excreción biliar. Un metabolito del diclofenaco el 4'-hidroxi-diclofenaco tiene muy débil actividad farmacológica.

- **Excreción.** Diclofenaco es eliminado mediante metabolismo y subsecuente excreción urinaria y biliar de los metabolitos conjugados glucurónido y sulfato. Poco o nada de diclofenaco inalterado libre es excretado en la orina. Aproximadamente el 65% de la dosis es excretada en la orina y aproximadamente 35% en la bilis como conjugados de diclofenaco inalterado más los metabolitos.

Debido a que la eliminación renal no es una vía significativa de eliminación para el diclofenaco inalterado, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal leve a moderada. La vida media terminal del diclofenaco inalterado es aproximadamente 2 h.

### **c. Uso del diclofenaco en el manejo del dolor ocasionado por cirugía de tercera molar inferior impactada**

Cuando se trata el dolor agudo ocasionado por la cirugía de tercera molar impactada, el tipo de formulación oral de diclofenaco puede tener una importante influencia en el inicio del efecto analgésico y en la eficacia analgésica global de la droga. Por ejemplo, la tableta con cubierta entérica de diclofenaco de sodio de 100 mg fue asociado con un significativo retraso (2 h aproximadamente) en el inicio analgésico comparado a acetaminofén 1000 mg,<sup>43</sup> además en otro estudio diclofenaco sódico de 50 mg (tableta con cubierta entérica) demostró ser sólo ligeramente más efectivo que placebo<sup>44</sup>. Incluso la acción de masticar y disolver las tabletas de diclofenaco sódico antes de ingerirlas acelera el inicio analgésico de esta droga,<sup>45</sup> mientras que una formulación dispersable líquida de diclofenaco se ha asociado con un inicio analgésico dentro de los 20 minutos de ingerido el medicamento, y un efecto analgésico global similar al de ibuprofeno 400 mg<sup>46</sup>.

Los estudios farmacocinéticos han revelado que el diclofenaco líquido es absorbido dos veces más rápido ( $T_{m\acute{a}x} = 1$  h) que la tableta de diclofenaco con cubierta entérica ( $T_{m\acute{a}x} = 2$  h).<sup>46</sup> Otros estudios han demostrado que la velocidad y el grado de absorción de los AINEs está estrechamente relacionado a su inicio de analgesia y su eficacia analgésica global<sup>47-49</sup>.

#### **- Estudios a simple dosis**

También se ha estudiado la eficacia de diclofenaco administrado por vía parenteral (IM o IV), dado en una simple dosis antes de la cirugía y se le ha encontrado como una terapia eficaz y segura en este tipo de cirugías. Por ejemplo, un estudio encontró que la administración preoperatoria de diclofenaco (75 mg, IM, 30 min antes) tuvo una eficacia superior a la administración de ketorolaco (60 mg, IM, 30 min antes), siendo que la terapia con diclofenaco produjo menor dolor postoperatorio y mayor duración de la analgesia, además los pacientes calificaron mejor la terapia con diclofenaco que la terapia con ketorolaco.<sup>30</sup> En otro estudio<sup>50</sup> diclofenaco (75 mg, IM, 30 min antes), ha demostrado una eficacia similar a la de paracetamol (1gr, IV, 30 min antes) y

lornoxicam (8 mg, IV, 30 min antes), en el manejo del dolor post-operatorio luego de la cirugía de tercera molar mandibular, concluyendo los autores que son medicamentos confiables, intercambiables y seguros en este tipo de cirugías. Otros autores<sup>51</sup> compararon la terapia de diclofenaco (75 mg, IV, preoperatorio) vs la terapia con tramadol (50 mg, IV, preoperatorio), encontrando que diclofenaco demostró una eficacia significativamente superior a tramadol en las variables estudiadas: EVA, tiempo para la analgesia de rescate y consumo total de analgésicos postoperatorios; también informaron que los efectos adversos de ambos fueron leves y no requirieron de ningún tratamiento específico. Por último, otro estudio<sup>52</sup> demostró que ketoprofeno (100 mg, IM, 30 min antes) fue superior a diclofenaco (75 mg, IM, 30 min antes) en cuanto a duración de la analgesia postoperatoria, pero similar para controlar el dolor postoperatorio (medido por EVA), mostrando ambos buena tolerancia.

Luego de examinar estos estudios, se puede resaltar la eficacia que tiene diclofenaco para controlar el dolor postoperatorio agudo en este tipo de cirugías, sobre todo cuando es administrado de forma parenteral (IM e IV) y en dosis terapéuticas (75 mg).

### **3.2.3 Vitaminas B1, B6 y B12**

Las vitaminas del complejo B forman parte de un grupo de vitaminas que se clasifican como hidrosolubles. Ellas no se almacenan de forma importante en el organismo, y no suelen producir toxicidad grave por sobredosificación.

Se ha investigado la relación de las vitaminas del complejo B con el sistema nervioso central (SNC), y dado su papel, entre otros, como cofactores enzimáticos, su ausencia produce en el organismo múltiples cuadros patológicos, como el citado beriberi (por déficit de tiamina). Igualmente, el déficit de piridoxina (vitamina B6) puede afectar al funcionamiento del SNC al provocar un desequilibrio en la concentración de aminas neurotransmisoras y, finalmente, una dieta pobre en cianocobalamina (vitamina B12)

provoca neuropatía, que cursa con parestesias en manos y pies, con desmielinización discontinua, difusa y progresiva<sup>53</sup>.

### **3.2.3.1 Vitaminas B y su relación con la inflamación y el dolor**

También se ha documentado la relación existente entre el dolor, la inflamación y los valores alterados de las vitaminas B.

Un estudio realizado por Woolf y Manore<sup>54</sup> ha evidenciado que en mujeres con artritis reumatoide existe una disminución de los valores de vitamina B6 que es independiente de la ingesta, si bien en este estudio se confirmó que en todos los sujetos, tanto sanos como enfermos, el consumo de vitaminas B6 y B12 era inferior al recomendado. Otros trabajos<sup>56</sup> confirmaron estos hallazgos, y relacionaron un umbral bajo de vitamina B6 con valores elevados de marcadores de inflamación, y con mayor dolor. Estos autores descartaron también que la causa de las bajas concentraciones de vitamina B6 fuera una ingesta disminuida o un catabolismo aumentado, y que este déficit es inherente a la patología y está relacionado con el fenómeno inflamatorio.

Esta hipótesis se apoya en resultados obtenidos tanto en pacientes artríticos como en modelos animales de artritis,<sup>56</sup> al demostrarse que es el proceso inflamatorio el que desencadena este déficit en vitamina B6, evidente tanto en plasma como en el tejido hepático.

Recientemente, en un estudio sobre niveles séricos de vitamina B12 y síndrome de dolor miofascial, se hallaron niveles de vitamina B12 más bajos en pacientes con dolor que en los controles sanos, y se demostró una correlación estadísticamente significativa entre niveles de vitamina B12 y dolor.<sup>57</sup>

### **3.2.3.2 Estudios preclínicos con las vitaminas B1, B6 y B12**

En realidad hasta hace unas décadas la utilidad de las vitaminas B1, B6 y B12 como agentes analgésicos ha sido cuestionada.

En 1983 se publicó un estudio realizado por Eschalié et al,<sup>58</sup> donde encontraron que la vitamina B12 no demostró efecto analgésico en ninguna de las pruebas realizadas (Electroshock, prueba del plato caliente y retorcimiento abdominal inducido por Fenilbenzoquinona), ni administrada en forma aguda (30 min antes) ni en forma crónica (durante 7 d), muy a pesar de que se la propagandeaba en esos tiempos como un fármaco analgésico útil para diversos desórdenes orgánicos como herpes zóster, ciática, neoplasia y artritis. Otro estudio realizado por Bromm et al,<sup>59</sup> reportó que las vitaminas B (tiamina difosfato 100 mg, piridoxina HCl 200 mg, cianocobalamina 20 ug, p.o.) administradas en forma crónica (7 d) no potenció el efecto del diclofenaco (50 mg, p.o.) en un modelo de dolor experimental no inflamatorio en humanos. A pesar de estos resultados negativos encontrados se continuaron realizando numerosas investigaciones con la mezcla de vitaminas B1, B6 y B12.

Es así que, ya en la actualidad, el efecto analgésico de la mezcla de estas tres vitaminas: B1, B6 y B12 ha sido estudiado en diversos modelos de dolor nociceptivo en ratas y ratones (prueba de la formalina,<sup>60,61</sup> tiempo de lamida de patas inducido por inyección de formaldehído, retorcimiento abdominal por ácido acético,<sup>10</sup> retorcimiento abdominal inducido por benzoquinona y nocicepción inducido por plato caliente<sup>13</sup>), y se ha encontrado que la combinación de estas vitaminas, administradas en grandes dosis, sí tienen efecto analgésico en estos modelos de dolor. Asimismo, también se ha estudiado el efecto sinérgico de las vitaminas B1, B6 y B12 sobre la analgesia producida por el diclofenaco encontrando que éstas vitaminas potencian el efecto analgésico del diclofenaco en diversos modelos de dolor (prueba de la formalina,<sup>8</sup> retorcimiento abdominal por ácido acético,<sup>5,7</sup> hiperalgesia térmica,<sup>9</sup> modelo de dolor inducido por deterioro funcional en ratas<sup>11</sup>), incluso cuando estas a las mismas dosis usadas no muestran efecto analgésico por sí solas.

Además de potenciar el efecto analgésico del diclofenaco también hay estudios donde han demostrado potenciar el efecto analgésico del ketorolaco,<sup>62</sup> ketoprofeno,<sup>63</sup>

paracetamol y metamizol<sup>64</sup> en similares modelos de dolor. La importancia clínica de estos hallazgos es el posible uso de las vitaminas B como adyuvantes analgésicos en diversas situaciones clínicas, pudiendo reducirse la dosis de los AINEs y/o el requerimiento de éstos y por ende también de sus efectos adversos.

Por otra parte, las vitaminas B1, B6 y B12 podrían tener alguna utilidad clínica en la inflamación, como lo demuestran los estudios realizados por Martinelli,<sup>65</sup> quien encontró que una mezcla de vitaminas B redujo el edema inducido por la inyección de formol y carragenina en ratas. Además, otros autores también han encontrado que las vitaminas B1, B6 y B12 pueden potenciar el efecto antiinflamatorio del diclofenaco, nimesulida,<sup>5</sup> talidomida<sup>7</sup> y ketoprofeno,<sup>63</sup> pero se necesitan más estudios (más que todo ensayos clínicos) para poder respaldar este efecto, principalmente si se las pretende utilizar como fármacos antiinflamatorios luego de cirugías electivas como cirugía dental y ortopédica.

### **3.2.3.3 Estudios clínicos con la mezcla de vitaminas B1, B6 y B12**

Independientemente del dolor resultado de la deficiencia vitamínica, las vitaminas B1, B6 y B12, han demostrado tener efecto analgésico, sobre todo cuando se administran las tres en combinación.

Los datos clínicos, en algunos de los casos, no cubren los estándares actuales de evaluación (aleatorización y doble cegamiento), sin embargo, existe suficiente evidencia clínica para respaldar el uso de las vitaminas B1, B6 y B12 en la lumbalgia aguda, además de que otros estudios demuestran su utilidad en el síndrome doloroso vertebral, sobre todo combinadas con AINE (diclofenaco) de tal forma que se reducen la duración del tratamiento, la dosis diaria de diclofenaco, o ambas.<sup>3,4,12,14,66,67</sup>

Mas en relación al uso de las vitaminas B para calmar el dolor post-operatorio, a mi conocimiento pocos estudios reportaron el uso de las vitaminas B en terapia adjunta

con diclofenaco. Un estudio fue realizado por Medina-Santillán et al.<sup>6</sup> en el 2006 donde encontraron que las vitaminas B ejercieron un efecto sinérgico sobre el diclofenaco, en el dolor posterior a tonsilectomía, permitiendo el ahorro de analgésicos post-operatorios. Por otro lado en el 2012 Ponce-Monter et al,<sup>2</sup> en 122 pacientes con dolor agudo originado por fractura de miembros inferiores y cirugía subsecuente encontró que los pacientes tratados con diclofenaco (75 mg) más vitaminas B (100mg de B1, 100 mg de B6 y 1 mg de B12) tuvieron un mejor control del dolor que los pacientes tratados con diclofenaco solo (75 mg). La escasa cantidad de las investigaciones realizadas en el dolor post-operatorio hacen necesario la realización de más estudios, que incluyan una mayor cantidad de participantes para poder establecer su eficacia y seguridad.

#### **3.2.3.4 Mecanismos de acción de las vitaminas B1, B6 y B12**

Aún no se entienden completamente el mecanismo por el cual las vitaminas B1, B6 y B12 producen sus efectos, pero se han realizado algunos estudios para tratar de esclarecerlo. Por ejemplo, se ha encontrado que piridoxina sola o combinada con tiamina y cianocobalamina fue capaz de incrementar la síntesis y secreción de serotonina en varias regiones del cerebro<sup>68,69</sup>.

Además el efecto analgésico de las vitaminas B ha sido asociado con una elevación del control inhibitorio aferente de las neuronas nociceptivas de la médula espinal<sup>70</sup> y a una reducción de la respuesta de las neuronas talámicas a la estimulación nociceptiva<sup>71</sup>.

Por otra parte, en un intento por explorar los posibles mecanismos de acción analgésica de las vitaminas B, Reyes García et al,<sup>61</sup> realizaron un estudio en ratas, usando la prueba de la formalina al 1% como modelo de dolor. Encontraron que el efecto antinociceptivo logrado por las vitaminas B fue revertido por la naloxona y L-NAME, pero no por D-NAME, glibenclamida y metiotepina. Los resultados de ese estudio sugieren que el mecanismo por el que ellas realizan su acción puede ser

debido a la liberación de opioides endógenos o a la activación de receptores opioides, sin embargo dado que se han publicado resultados en los que el efecto antinociceptivo de las vitaminas B no ha sido revertido por la naloxona<sup>10</sup> y debido también a la ausencia de evidencia de que las vitaminas B puedan unirse a receptores opioides, el efecto de la naloxona sobre la antinocicepción inducida por las vitaminas B requiere de mayor investigación.

El hecho de que el efecto antinociceptivo de las vitaminas B fue parcialmente revertido por el inhibidor de la síntesis de óxido nítrico L-NAME, pero no por el isómero inactivo D-NAME, sugiere que las vitaminas B podrían producir antinocicepción activando la liberación de óxido nítrico.

Existe también evidencia de que el complejo de vitaminas B activa la guanilil ciclasa e incrementan el GMP cíclico en la rata<sup>72</sup>. Por lo tanto, es tentador sugerir que la vía GMP cíclico-óxido nítrico podría tener un rol en la actividad antinociceptiva de las vitaminas B, como es el caso de algunas drogas antiinflamatorias.

Metiotepina y glibenclamida no lograron revertir la analgesia lograda por las vitaminas B, en este estudio, sugiriendo que ni receptores serotoninérgicos, ni canales de K<sup>+</sup> dependientes de ATP tienen participación en la antinocicepción inducida por las vitaminas B. Sin embargo otros mecanismos también pueden ser posibles, ya que la piridoxina ha demostrado bloquear la síntesis de prostaglandinas E2 en humanos<sup>73</sup>.

### 3.3 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

**AINEs-Ns:** Antiinflamatorios no esteroideos no selectivos, como por ejemplo: ibuprofeno, naproxeno, indometacina.

**AAP:** Analgésicos con propiedades antipiréticas, como por ejemplo: paracetamol, metamizol.

**PNME:** Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales.



**PONV:** Postoperative nausea and vomiting (náuseas y vómitos postoperatorios).

### **3.4 HIPÓTESIS**

“La administración de diclofenaco asociado a vitaminas B1/B6/B12 tiene una eficacia analgésica superior que la administración de solamente diclofenaco en el control del dolor originado por cirugía de tercera molar inferior.”

### 3.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

	CONCEPTUALIZACIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA	UNIDADES o CATEGORIAS
<b>VARIABLE INDEPENDIENTE:</b> Tipo de Analgésico	Un analgésico es un medicamento para calmar el dolor. Existen diferentes tipos de analgésicos y cada uno tiene sus beneficios y efectos adversos.	-----	Nombre del medicamento indicado en la ampolla	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diclofenaco</li> <li>- Diclofenaco + Vit B1, B6 y B12</li> </ul>
<b>VARIABLE DEPENDIENTE:</b> Eficacia Analgésica	Capacidad del medicamento para aliviar los síntomas del dolor después de la cirugía, reduciendo la necesidad que el paciente siga consumiendo analgésicos durante el postoperatorio.	Intensidad de dolor luego de 1, 3, 6, 9, 12 y 24 horas	Anotación en la Escala Gráfica Verbal	Razón	0-100
		Tiempo de analgesia de rescate	Respuesta puesta en el cuestionario	Razón	Horas
		Total analgésicos consumidos	Respuesta puesta en el cuestionario	Razón	Nº de tabletas de diclofenaco + paracetamol

	CONCEPTUALIZACIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA	UNIDADES o CATEGORÍAS
<b>VARIABLES INTERVINIENTES:</b> Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	-----	Historia clínica o encuesta personal	Razón	Años
Sexo	Condición orgánica que distingue a los varones de las mujeres.	-----	Características morfológicas externas del paciente	Nominal	- Femenino - Masculino
Duración de la cirugía	Tiempo transcurrido desde la incisión de la mucosa oral hasta la colocación del último punto de sutura.	-----	Tiempo transcurrido controlado por el investigador	Razón	Minutos
Cantidad de anestesia	Cantidad de anestésico local empleado durante la cirugía, administrado de manera infiltrativa o troncular.	-----	Cantidad de cartuchos utilizados	Razón	Mililitros (mL)
Intervalo entre la cirugía y la aplicación del medicamento	Tiempo transcurrido desde finalizó la cirugía hasta que al paciente se le aplica el medicamento analgésico del estudio	-----	Tiempo desde el final de la cirugía hasta la inyección del medicamento	Razón	Minutos

## **IV. METODOLOGIA**

### **4.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Este es un ensayo clínico no aleatorizado y simple ciego.

### **4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA**

#### **4.2.1 Población**

Pacientes del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Nacional Hipólito Unanue candidatos a recibir extracción quirúrgica electiva de tercera molar inferior.

#### **4.2.2 Muestra**

El total de la muestra fueron 30 pacientes candidatos a recibir extracción quirúrgica electiva de tercera molar inferior, que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Nacional Hipólito Unanue (HNHU). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada uno de los pacientes o de sus familiares (Anexos 1 y 2) que participaron en el estudio.

Después de dar su consentimiento los pacientes fueron asignados a uno de los 2 grupos (15 pacientes para cada grupo):

- Grupo Diclofenaco (que recibió diclofenaco sódico 75 mg, al finalizar la cirugía).
- Grupo Vitaminas B (que recibió diclofenaco sódico 75 mg más una mezcla de tiamina 100 mg, piridoxina 100 mg y cianocobalamina 10 mg, también al finalizar la cirugía).

#### **4.2.3 Tipo de muestreo**

No probabilístico.

#### **4.2.4 Criterios de inclusión**

- Pacientes con terceras molares inferiores con inclusión intraósea (parcial o completa) o submucosa, que requieran al menos de osteotomía para su extracción.
- Edad comprendida entre 16-41 años.
- Pacientes sin enfermedad sistémica (ASA I).
- Capacidad intelectual para rellenar adecuadamente los cuestionarios.

#### **4.2.5 Criterios de exclusión**

- Ser gestante.
- Tener historia de alcoholismo y/o utilizar drogas ilícitas.
- Tener antecedentes de alergia o hipersensibilidad a vitaminas B1, B6, B12, diclofenaco o paracetamol.
- Incapacidad para llenar correctamente la Ficha.
- Presentar un dolor moderado a severo una vez finalizada la cirugía.

#### **4.3 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICA**

Se debe mencionar que todos los procedimientos quirúrgicos incluidos en la presente investigación fueron realizados por un mismo cirujano, la cual ignoraba la medicación analgésica que iba a recibir el paciente.

#### 4.3.1 Procedimiento quirúrgico

Se procedió a hacer la asepsia y antisepsia del campo operatorio con gasas embebidas en alcohol yodado. Seguidamente se procedió a la inyección de la solución anestésica (lidocaína 2% con adrenalina 1:80 000) para el bloqueo del nervio dentario inferior, e infiltrativa para la mucosa vestibular adyacente a la pieza dentaria. En todos los pacientes se siguió la misma técnica quirúrgica.

Descripción de la técnica:

1. Se hizo una incisión con una hoja de bisturí N°15 que partía del borde anterior de la rama ascendente cruzando la zona retromolar continuando con una incisión sulcular hasta vestibular de la segunda molar, luego se procedió a hacer una descarga hacia vestibular.
2. Desprendimiento del colgajo mucoperióstico con la legra.
3. Ostectomía del hueso que cubre la corona dentaria de la pieza con una fresa quirúrgica de fisura N° 0541 de 26mm (Dentply Maillefer).
4. Odontosección de la pieza dentaria (cuando fue necesario) con la fresa quirúrgica turbo de diamante o fresa quirúrgica de fisura N° 0541 de 26mm (Dentply Maillefer).
5. Luxación de la pieza dentaria con elevador recto, angulado o legra (según el caso) y extracción.
6. Regularización de los bordes óseos con la lima para hueso y retiro de capuchón pericoronario con pinza Kelly (este paso se realizó cuando fue necesario).
7. Lavado abundante con suero fisiológico.
8. Reposición del colgajo y sutura del lecho quirúrgico con hilo de sutura Vicryl 3/0 MR 20 o seda negra 3/0 MR20.

9. Colocación de gasa estéril en forma de torunda, para hacer hemostasia.

Se consideró la duración de la cirugía como el tiempo transcurrido desde que se hizo la incisión hasta que se finalizó con el último punto de sutura del colgajo. Se registró en una ficha los datos de la cirugía y del paciente (Anexo 3).

Finalizada la cirugía, se procedió a administrar el medicamento analgésico (diclofenaco más vitaminas B o diclofenaco según el grupo asignado al paciente) por vía intramuscular en el glúteo. Todos los pacientes ignoraban el tipo de medicamento que se les estaba colocando.

Luego de la cirugía se le dieron las siguientes instrucciones al paciente:

- Morder la gasa durante 1 hora, evitar hablar, evitar exposición al sol.
- Evitar esfuerzo físico, guardar reposo.
- Dieta blanda durante 3 días.
- Aplicación de hielo en la zona externa de la cara, del lado operado, sólo el día de la operación.
- Mantener una buena higiene dental en el postoperatorio (cepillado 3 veces por día).
- Clindamicina 300mg, 1 cápsula cada 8 horas durante 7 días.
- Diclofenaco 50mg + paracetamol 500mg, una tableta con cubierta entérica según necesidad (máximo 4 pastillas en un día).
- Tomar los medicamentos con agua natural (1 vaso lleno).

#### **4.4 REGISTRO DE DATOS POR PARTE DEL PACIENTE**

A continuación se le entregó al paciente una ficha de registro de datos para la evaluación del dolor (Anexo 4) y se le dieron las instrucciones para su correcto llenado.

Al paciente se le indicó que entregara la ficha a los 7 días de realizada la cirugía cuando acudió a la consulta para que se le retiren los puntos de sutura.

A continuación se listan las variables del estudio:

##### **4.4.1 Intensidad del dolor según la Escala Gráfica Verbal (EGV)**

La escala gráfica verbal (EGV) fue representada gráficamente por una línea recta que presentaba dos puntos extremos. El punto extremo de la izquierda representaba a cero (0) y el punto extremo de la derecha representaba a cien (100). La definición de los puntos extremos de la EGV fue 0 = ausencia de dolor y 100 = el máximo dolor imaginable.

Adicionalmente se asignó al 10 = “dolor muy leve”, 25 = “dolor leve”, 50 = “dolor moderado”, 70 = “dolor fuerte” y 85= “dolor muy fuerte”, como referencias para que el paciente pueda llenarla más fácilmente.

Los pacientes marcaron con un punto ( • ) o un aspa ( X ) un punto ubicado entre 0 y 100 para indicar la intensidad del dolor que sentían luego de 1, 3, 6, 9, 12 y 24 horas luego de finalizada la cirugía.



#### **4.4.2 Tiempo para analgesia de rescate**

Se registró la cantidad de horas desde que finalizó la cirugía hasta que, debido a la intensidad del dolor que sintió el paciente, necesitó tomar la 1ª medicación analgésica (diclofenaco sódico 50 mg + paracetamol 500 mg por vía oral).

Los pacientes debían apuntar en una hoja la hora exacta en que tomaron la 1ª pastilla analgésica, y se les encargó rigurosamente que tomaran la pastilla sólo si presentaban dolor, y no en ausencia de él.

#### **4.4.3 Consumo total de analgésicos**

Se registró la cantidad total de tabletas analgésicas (diclofenaco sódico 50 mg + paracetamol 500 mg) que fue consumida por el paciente durante todo el período de recuperación de 7 días. Se le encargó rigurosamente al paciente de que tomara la pastilla en caso que presentara dolor, sólo si era necesario.

#### **4.5 PROCESAMIENTO DE DATOS**

Para el desarrollo de esta investigación se confeccionaron dos fichas, una para los pacientes y otra para el investigador.

La ficha de registros para el Investigador contenía los datos del paciente y los datos de la cirugía, los cuales se muestran con más detalle en el anexo 3.

La ficha de registros para el paciente contenía la ficha del dolor y se muestra con más detalle en el anexo 4.

#### **4.6 ANÁLISIS DE RESULTADOS**

Los análisis estadísticos fueron realizados con el paquete estadístico SPSS versión 19.0 para Windows.

Los siguientes datos como: edad, duración de la cirugía, tiempo desde el final de la cirugía hasta la inyección del medicamento analgésico y N° de tabletas consumidas fueron evaluados con la prueba paramétrica t de Student para muestras independientes.

Los datos de las variables intensidad de dolor según EGV, tiempo para analgesia de rescate y cantidad de anestésico local empleado fueron analizados empleando la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Todas las pruebas fueron realizadas con un nivel de significancia de 0.05.

## V. RESULTADOS

Al terminar el estudio 30 pacientes fueron incluidos, 15 para el grupo Diclofenaco y 15 para el grupo Vitaminas B. Fueron incluidas 20 cirugías de terceras molares semierupcionadas y 10 de terceras molares no erupcionadas, perteneciendo al grupo Diclofenaco 10 semierupcionadas y 5 incluidas y para el grupo Vitaminas B 10 semierupcionadas y 5 incluidas, no habiendo diferencias entre los grupos.

No existen diferencias significativas entre ambos grupos para las variables sexo y edad (ver Tabla 1).

**TABLA 1. Datos del paciente**

<b>VARIABLE</b>	<b>Diclofenaco</b>	<b>Vitaminas B</b>	<b>P</b>
Nº de pacientes	15	15	
Hombres: Mujeres	7 : 8	7 : 8	
Dientes incluidos	5	5	
Dientes Semierupcionados	10	10	
Edad (años)	21.27 $\pm$ 4.37	20.93 $\pm$ 3.73	0.824

No existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para ninguna de las variables.

Los resultados de la edad se muestran como media  $\pm$  DE.

Los datos del procedimiento quirúrgico tales como cantidad de anestésico local empleado, duración de la cirugía y el intervalo de tiempo desde el final de la cirugía hasta la administración del medicamento analgésico se muestran en la tabla 2. Tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas para estas variables entre ambos grupos ( $p > 0.05$ ).

**TABLA 2. Datos del procedimiento quirúrgico**

<b>VARIABLE</b>	<b>Diclofenaco</b>	<b>Vitaminas B</b>	<b>P</b>
Cantidad de anestésico local empleado (mL)	5.3 ± 1.03	5.0 ± 0.67	0.590 <sup>a</sup>
Duración de la cirugía (min)	36.7 ± 10.39	36.5 ± 9.29	0.941 <sup>b</sup>
Tiempo desde el final de la cirugía hasta la inyección del medicamento (min)	14.5 ± 3.42	14.9 ± 2.89	0.690 <sup>b</sup>

No existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p > 0.05$ ).

Los resultados se muestran como media ± DE en donde corresponde.

<sup>a</sup> Se utilizó la prueba U de Mann Withney para muestras independientes

<sup>b</sup> Se utilizó la prueba T de Student para muestras independientes.

La media de los valores de la intensidad del dolor al finalizar el procedimiento quirúrgico, a las 1, 3, 6, 9, 12 y 24 horas post operatorias según la Escala Gráfica Verbal, se muestran en la Tabla 3 y en la Figura 1.

**TABLA 3. Intensidad del dolor según Escala Gráfica Verbal (EGV)**

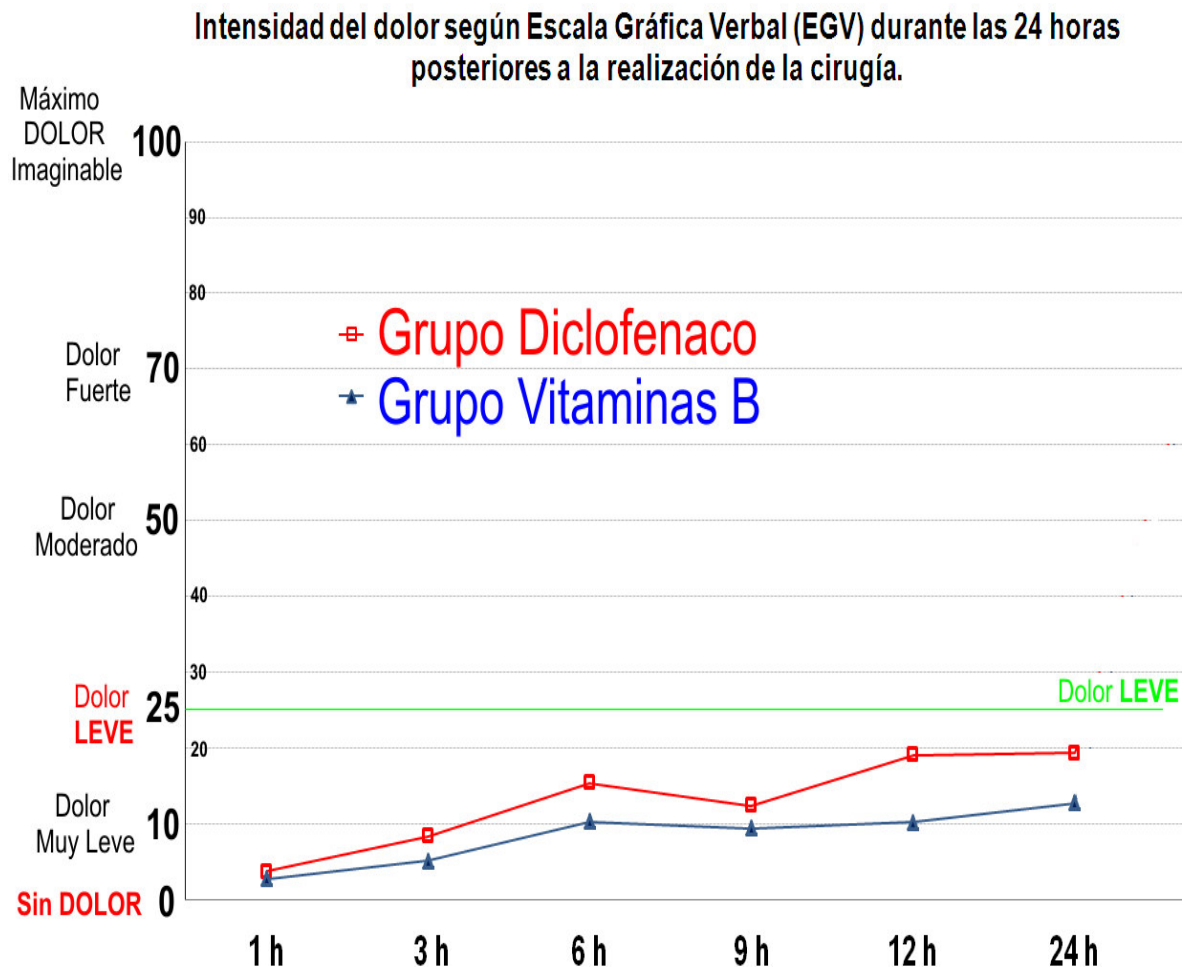
<b>VARIABLE</b>	<b>Diclofenaco</b>	<b>Vitaminas B</b>	<b>P</b>
EGV a la 1 <sup>ra</sup> hora	3.67 ± 5.82	2.67 ± 5.63	0.472
EGV a la 3 <sup>ra</sup> hora	8.33 ± 12.49	5.07 ± 7.52	0.890
EGV a la 6 <sup>ta</sup> hora	15.33 ± 14.94	10.27 ± 13.88	0.331
EGV a la 9 <sup>na</sup> hora	12.33 ± 7.76	9.33 ± 9.9	0.260
EGV a la 12 <sup>va</sup> hora	19.00 ± 15.95	10.20 ± 14.24	0.104
EGV a la 24 <sup>va</sup> hora	19.33 ± 16.78	12.67 ± 15.80	0.176

No existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p > 0.05$ ).

Los resultados son mostrados como media ± DE

Se empleó la prueba U de Mann Withney para muestras independientes.

**FIGURA 1. Intensidad del dolor según Escala Gráfica Verbal (EGV)**



Se observa que en promedio los pacientes del grupo Vitaminas B experimentaron una menor intensidad de dolor a las 1, 3, 6, 9, 12 y 24 horas post operatorias en comparación con el grupo Diclofenaco. Sin embargo, estas diferencias no resultaron ser estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ).

La media del valor N° de tabletas consumidas resultó ser igual tanto para el grupo Vitaminas B como para al grupo Diclofenaco.

Los pacientes del grupo Vitaminas B tuvieron en promedio un tiempo de analgesia de rescate mayor al grupo Diclofenaco, pero no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ; ver tabla 4).

**TABLA 4. Parámetros sobre la medicación analgésica de rescate.**

<b>VARIABLE</b>	<b>Diclofenaco</b>	<b>Vitaminas B</b>	<b>P</b>
<b>Total analgésicos consumidos (Tabletas)</b>			
Media $\pm$ DE	5.9 $\pm$ 4.42	5.9 $\pm$ 3.94	0.966 <sup>a</sup>
Mediana	5	5	
<b>Tiempo de analgesia de rescate (h)</b>			
Media $\pm$ DE	8.9 $\pm$ 6.47	11.28 $\pm$ 7.06	
Mediana	7.7	7.7	0.357 <sup>b</sup>

No existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p > 0.05$ ).

<sup>a</sup> Se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes.

<sup>b</sup> Se utilizó la prueba U de Mann Withney para muestras independientes.

Los efectos adversos más frecuentemente reportados por los pacientes fueron diarrea (7 pacientes en el grupo Diclofenaco y 5 en el grupo Vitaminas B), posiblemente relacionado al antibiótico utilizado (clindamicina), pero que resolvió en su mayoría al suspender el antibiótico.

Ninguno de los pacientes incluidos en el presente estudio tuvo complicaciones de hemorragia, ni durante la cirugía ni después de ésta. En general los medicamentos fueron bien tolerados.

## VI. DISCUSIÓN

Esta es la primera investigación, hecha en el modelo de dolor dental, para probar si la eficacia analgésica ofrecida por la terapia con diclofenaco más la mezcla de vitaminas B1, B6 y B12 es superior a la terapia con sólo diclofenaco.

Al observar los resultados encontrados en este estudio, éstos muestran claramente una tendencia del grupo de pacientes tratados con diclofenaco más vitaminas B a presentar una menor intensidad de dolor en todas las horas registradas (luego de 1, 3, 6, 9, 12 y 24 horas de finalizada la cirugía) y una mayor duración de la analgesia (11.8 hr. vs 8.9 hr.), cuando lo comparamos al grupo tratado con sólo diclofenaco, es decir pareciera que la adición de vitaminas B1, B6 y B12 influyera positivamente en la analgesia, sin embargo estas diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas en ninguna de estas variables estudiadas.

Al querer comparar los resultados de este estudio con los encontrados por otros autores existe el problema de distintos modelos de dolor, distintos regímenes terapéuticos y vías de administración, además del uso de diferentes sistemas de medición del dolor y diferente horario de registro del dolor.

Los estudios realizados por Pérez-Flores et al<sup>74</sup> y Medina-Santillán et al,<sup>6</sup> en pacientes sometidos a cirugía de amígdalas, encontraron que el grupo de pacientes tratado con diclofenaco más vitaminas B1, B6 y B12, administrados preoperatoriamente por vía intravenosa, tuvieron una intensidad de dolor similar al grupo tratado preoperatoriamente con únicamente diclofenaco por vía intravenosa, sin embargo, encontraron que el requerimiento de diclofenaco postoperatorio intravenoso fue significativamente menor en el grupo pretratado con vitaminas B, sugiriendo que la administración preoperatoria de una mezcla de vitaminas B1, B6 y B12 puede ahorrar el uso de AINEs en el periodo postoperatorio.

En un estudio más reciente realizado por Ponce-Monter et al,<sup>2</sup> en cirugía de miembros inferiores encontraron que la terapia conjunta de diclofenaco con las vitaminas B1, B6 y B12 (administradas intramuscularmente a las 24 y 12 horas antes de la cirugía y a las 12 y 24 h después de finalizada la cirugía), tuvo una eficacia analgésica significativamente superior a la terapia de únicamente diclofenaco, (administrado de la misma manera y a las mismas horas pero sin las vitaminas B) en casi todas las horas evaluadas (8, 12, 24, 36 y 48 horas después de la 1ª inyección IM de los medicamentos), además, los resultados de la escala de Likert anotada por los pacientes favoreció también significativamente al grupo de la terapia combinada con vitaminas B.

Así pues es evidente que en estos estudios la adición de vitaminas B1, B6 y B12 sí consiguió o ahorrar el uso de AINE (en tonsilectomía), o potenciar la analgesia del diclofenaco (en cirugía de miembros inferiores) en el periodo postoperatorio. Sin embargo en el presente estudio no hubo ningún beneficio estadísticamente significativo a favor del grupo de pacientes tratado con diclofenaco más vitaminas B.

Un posible motivo para que no se haya encontrado una superioridad analgésica en la terapia combinada en esta investigación, y sin embargo sí haya sido encontrada en las investigaciones mencionadas arriba, es que el número de dosis de vitaminas B1, B6 y B12 utilizadas en aquellas investigaciones fueron mayores a las de este estudio. En el estudio realizado por Medina-Santillán y Pérez-Flores, se administraron “dos dosis intravenosas” de la mezcla de vitaminas B, con un intervalo de separación de 14 horas en el estudio de Medina-Santillán y de posiblemente 12 horas en el estudio de Pérez-Flores; además en el estudio realizado por Ponce-Monter, utilizaron “4 aplicaciones intramusculares” de la mezcla de vitaminas B pero a intervalos de separación de 12 horas (iniciando la terapia 24 horas antes de la cirugía, siendo aplicada la última dosis luego de 24 horas de finalizada la cirugía). En cambio, en este estudio “sólo se utilizó una única aplicación intramuscular” de vitaminas B al finalizar la cirugía. En concordancia con esta última explicación, França et al,<sup>10</sup> encontraron que



dosis únicas (1 hora antes de la prueba) de vitaminas B1, B6 y B12 no mostraron efecto antinociceptivo sobre el dolor producido por la inyección de formaldehído en ratones (un modelo de dolor de tipo inflamatorio), pero el pre-tratamiento durante 7 días con vitaminas B (siendo la última dosis administrada 1 hora antes) sí mostró efecto antinociceptivo en este mismo modelo de dolor. Además, otros estudios clínicos realizados en pacientes con lumbago agudo y síndrome doloroso vertebral, que pudieron encontrar resultados donde se observa claramente un efecto sinérgico entre las vitaminas B y el diclofenaco, también han sido hechos en terapias múltiples (al menos 3 días de tratamiento), donde los pacientes recibían al menos 2 dosis de la mezcla de vitaminas B1, B6 y B12 por día.

Así tal vez, el no observar un efecto benéfico significativo de las vitaminas B en el presente estudio podría deberse a que solamente se administró la mezcla de vitaminas B en una única dosis al finalizar la cirugía.

Cuando no se alcanza una significancia estadística significativa en una investigación ( $p > 0.05$ ), lo que se suele concluir es que posiblemente las diferencias existentes entre los grupos de estudio, que puedan favorecer a uno de los grupos en mención, se deban al azar y no a otro factor que haya intervenido, que para este caso serían las vitaminas B. Sin embargo se debe reconocer que una limitación del presente estudio fue el pequeño tamaño de la muestra.

En su trabajo Norholt<sup>27</sup> detalló que el dolor luego de la cirugía de una tercera molar es más elevado entre las 3-8 horas postoperatorias, alcanzando el pico de intensidad entre las 4-5 horas (otros estudios reportan este pico de intensidad a las 6 h u 8 h)<sup>30-32</sup>, declinando en las siguientes 12 horas, para luego volver a mostrar un incremento a las 24 horas de finalizada la cirugía, pero de una manera menos notoria. En este estudio aunque el dolor en ambos grupos tratados sí se nota pronunciado a las 6 horas, sin embargo el pico de intensidad se alcanzó a las 24 horas.

En el pasado se han realizado algunos estudios que han intentado esclarecer la influencia de las características del paciente (sexo, edad), de la pieza dentaria (posición del diente, profundidad de la impactación) y de la operación (cirujano, tiempo operatorio) sobre el dolor percibido por el paciente en el periodo postoperatorio luego de la cirugía de tercera molar. Por ejemplo los trabajos de Seymour,<sup>33</sup> Norholt<sup>27</sup> y Fisher<sup>75</sup> concuerdan en que el sexo sí influye en el nivel de dolor postoperatorio. Seymour<sup>33</sup> además encontró que el tiempo operatorio no influye en el dolor postoperatorio. Asimismo, Fisher<sup>75</sup> demostró que la edad, el tiempo operatorio, el cirujano y el grado de impactación no influyen en la severidad del dolor postoperatorio. Sin embargo, algunos estudios más recientes han encontrado una relación entre un mayor tiempo de intervención quirúrgica con mayor dolor postoperatorio<sup>76,77</sup>, además de que una mayor profundidad de la impactación dentaria produce en el paciente un mayor dolor postoperatorio<sup>76</sup>.

Por tanto, basándonos en los estudios previamente mencionados, parece que el sexo y el tiempo operatorio (el cual se podría relacionar a lo dificultoso que es la cirugía y al grado del trauma quirúrgico ocasionado) sí podrían tener una influencia en el dolor ocasionado por la cirugía de tercera molar inferior.

Sin embargo conviene destacar que en el presente estudio las muestras en ambos grupos fueron homogéneas en cuanto a edad, sexo, tiempo de intervención y tiempo desde que finalizó la cirugía hasta la administración del medicamento de estudio, además de que todas las cirugías fueron realizadas por un mismo cirujano. Por lo que los resultados encontrados aquí, donde ambas terapias analgésicas resultaron ser similares en eficacia, no pueden ser atribuidos a estas características del paciente o del tercer molar.

La eficacia analgésica brindada por el diclofenaco ha sido adecuadamente probada en diversos modelos de dolor inflamatorio. También, se debe reconocer que la investigación científica en la actualidad respalda ampliamente el efecto analgésico de

las vitaminas B1, B6 y B12, sobre todo en el dolor neuropático y en el dolor inflamatorio, el cual ha sido adecuadamente investigado tanto en modelos experimentales como en ensayos clínicos. Pero, debido a que en el presente estudio no se encontró diferencias significativas entre los grupos estudiados, sería aconsejable realizar más investigaciones en el modelo de dolor dental, donde se involucre una mayor cantidad de participantes, no sólo debido a la posibilidad de encontrar diferencias significativas a favor de la terapia conjunta de vitaminas b y diclofenaco en lo que se refiere a conseguir un mejor alivio de dolor, sino considerando otra posible ventaja que tiene su administración conjunta, ya que recientemente se ha demostrado en un trabajo de experimentación que las vitaminas B1, B6 y B12 pueden actuar como un agente protector contra el daño del tejido hepático inducido por la toxicidad del diclofenaco<sup>78</sup>.

## **VII. CONCLUSIONES**

La terapia con diclofenaco más vitaminas B1, B6 y B12 no demostró tener una eficacia analgésica superior a la terapia con sólo diclofenaco ( $p > 0.05$ ).

## **VIII. RECOMENDACIONES**

Sería recomendable realizar más estudios con este mismo modelo de dolor pero involucrando un mayor número de pacientes e incluyendo la utilización del doble cegamiento y la aleatorización de la muestra.

## IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Magaña Villa MC, Rocha González HI, Fernández del Valle Laisequilla C, Granados Soto V, Rodríguez Silverio J, Flores Murrieta FJ, et al. B-vitamin Mixture Improves the Analgesic Effect of Diclofenac in Patients with Osteoarthritis: A Double Blind Study. *Drug Res* 2013; 63: 289-292.
2. Ponce Monter HA, Ortiz MI, Garza-Hernández AF, Monroy-Maya R, Soto-Ríos M, Carrillo-Alarcón L, et al. Effect of Diclofenac with B Vitamins on the Treatment of Acute Pain Originated by Lower-Limb Fracture and Surgery. *Pain Research and Treatment*, vol. 2012, Article ID 104782, 5 pages, 2012. doi:10.1155/2012/104782.
3. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, Goldberg SG, Cohen MT, Nunes CP et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(11): 2589-99.
4. Khan TA, Ahmad A, Haider IZ. Treatment of acute lumbago; low dose diclofenac sodium with vitamin B complex compared with diclofenac alone. *Professional Med J* 2008; 15(4): 440-444.
5. Rodrigues LA, Fracasso JF, Siqueira CE. Potencialização do efeito antiinflamatório e antinociceptivo do diclofenaco e da nimesulida por vitaminas do complexo B. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* 2007; 28(1): 45-49.
6. Medina Santillán R, Pérez Flores E, Mateos García E, Reyes García G, Granados Soto V y Flores Murrieta FJ. A B-Vitamin Mixture Reduces the Requirements of Diclofenac After Tonsillectomy: A Double-Blind Study. *Drug development research* 2006; 66: 36–39.
7. Nakaema NMK, Fracasso JF, Longo MC, Siqueira CE, Godói PHB, Rodrigues LA. Efeito do tratamento com algumas vitaminas B na potencialização do efeito antiinflamatório e antinociceptivo do diclofenaco e da talidomida. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* 2005; 26(3): 189-193.

8. Rocha-González HI, Terán-Rosales F, Reyes-García G, Medina-Santillán R, Granados-Soto V. B vitamins increase the analgesic effect of diclofenac in the rat. *Proc West Pharmacol Soc* 2004; 47: 84-87.
9. Reyes García G, Medina Santillán R, Terán Rosales F, Castillo Henkel C, Vidal Cantú GC, Caram Salas NL y Granados Soto V. B vitamins increase the anti-hyperalgesic effect of diclofenac in the rat. *Proc West Pharmacol Soc* 2002; 45: 147-149.
10. França DS, Souza ALS, Almeida DR, Dolabella SS, Martinelli C, Coelho MM. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *European Journal Of Pharmacology* 2001; 421(3): 157-64.
11. Reyes García G, Medina Santillán R, Terán Rosales F, Mateos García E, Castillo Henkel C. Characterization of the potentiation of the antinociceptive effect of diclofenac by vitamin B complex in the rat. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1999; 42(2): 73-77.
12. Kuhlwein A, Meyer HJ, Koehler CO. Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes. *Klinwochenschr* 1990; 68(2): 107-15.
13. Bartoszyk GD, Wild A. Antinociceptive effects of pyridoxine, thiamine and cyanocobalamin in rats. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1990; 585: 473-476.
14. Vetter G, Brüggemann G, Lettko M, Schwieger G, Asbach H, Biermann W et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes. *Z Rheumatol* 1988; 47(5): 351-62.
15. Cardinali DP. *Neurociencia Aplicada: Sus Fundamentos*. 1ª edición. Buenos Aires. Editorial médica Panamericana; 2007.

16. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009; 139(2): 267-284.
17. Argoff CE, McCleane G. *Pain Management Secrets*. 3ra edición. China. 2009.
18. Świeboda P, Filip R, Prystupa A, Drozd M. Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Ann Agric Environ Med* 2013; Special Issue 1: 2–7.
19. Toro Gómez J, Yepens Sanz M, Palacios Sánchez E. *Neurología*. 2ª edición. Colombia. Editorial El Manual Moderno. 2010.
20. Macintyre PE, Schug SA, Scott DA, Visser EJ, Walker SM (eds). *Acute Pain Management: Scientific Evidence*. 3rd edition. Melbourne; 2010.  
[Http://www.anzca.edu.au/resources/books-and-publications/](http://www.anzca.edu.au/resources/books-and-publications/).
21. Ribera H, Esteve N, Garrido JP. La transición de dolor agudo postoperatorio a crónico: ¿qué sabemos?. *Rev Soc Esp Dolor* 2012; 19(4): 197-208.
22. López Timoneda F. Definición y clasificación del dolor. *Clínicas urológicas de la complutense* 1996; 4:49-56.
23. López Arranz JS. *Cirugía Oral*. Madrid: Interamericana Mc Graw Hill; 1991.
24. Gay Escoda C, Berini Aytés L. *Tratado De Cirugía Bucal*. Tomo I. España: Ediciones Ergón; 1999.
25. Archer HW. *Cirugía Bucal. Atlas Paso Por Paso De Técnicas Quirúrgicas*. Tomo 1. 2ª Edición. Argentina: Editorial Mundi Castellana; 1978.
26. Verde Ríos D. *Posiciones e inclusiones de terceros molares mandibulares en pacientes atendidos en la Clínica Estomatológica de la Universidad Inca Garcilaso de la Vega en el año 2008*. Tesis para obtener el título de cirujano dentista. Universidad Inca Garcilaso de la Vega; 2010.
27. Nørholt SE. Treatment of acute pain following removal of mandibular third molars. Use of the dental pain model in pharmacological research and development of a comparable animal model. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998; 27: 1–41.
28. Averbuch M, Katzper M. Gender and the placebo analgesic effect in acute pain. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 70(3): 287-91.

29. Simone JL, Jorge WA, Horliana ACRT, Canaval TG, Tortamano IP. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of dexamethasone and diclofenac following third molar surgery. *Braz Oral Res* 2013; 27(3): 266-71.
30. Chumpitaz Cerrate VM. *Comparación de Diclofenaco y Ketorolaco para prevenir el dolor posterior a cirugía de tercera molar retenida*. TESIS para optar el Grado académico de Magíster en Farmacología con mención en Farmacología Experimental. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2007.
31. Skjelbred P, Løkken P. Codeine added to paracetamol induced adverse effects but did not increase analgesia. *Br J Clin Pharmac* 1982; 14: 539-543.
32. López-Carriches C, Martínez-González JM, Donado-Rodríguez M. Analgesic efficacy of diclofenac versus methylprednisolone in the control of postoperative pain after surgical removal of lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10:432-39.
33. Seymour RA, Blare GS, Wyatt FAR. Post-operative dental pain and analgesic efficacy. Part 1. *Br J Oral Surg* 1983; 21: 290-297.
34. Florez J. *Fármacos Y Dolor*. Madrid. Ergon; 2004.
35. Brunton L, Chabner B, Knollman B (eds.). *Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica*. 12 Edición. México. Mc Graw Hill; 2012.
36. Voilley N, De Weille J, Mamet J, Lazdunski M. Nonsteroid anti-inflammatory drugs inhibit both the activity and the inflammation-induced expression of acid-sensing ion channels in nociceptors. *Journal of Neuroscience* 2001; 21(20): 8026–8033.
37. Edwards SR, Mather LE, Lin Y, Power I, Cousins MJ. Glutamate and kynurenate in the rat central nervous system following treatments with tail ischaemia or diclofenac. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2000; 52(1): 59– 66.
38. Ortiz MI, Granados-Soto V, Castañeda-Hernández G. The NO-cGMP-K<sup>+</sup> channel pathway participates in the antinociceptive effect of diclofenac, but not of indomethacin. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2003; 76(1): 187–195.



39. León-Reyes MR, Castañeda-Hernández G, Ortiz MI. Pharmacokinetic of diclofenac in the presence and absence of glibenclamide in the rat. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* 2009; 12(3): 280–287.
40. Ortiz MI. Blockade of the antinociception induced by diclofenac, but not of indomethacin, by sulfonylureas and biguanides. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2011; 99(1): 1–6.
41. Sinatra RS, De León-Casasola OA, Ginsberg B, Viscusi ER (eds.). *Acute Pain Management*. Cambridge. 2009. [www.cambridge.org/9780521874915](http://www.cambridge.org/9780521874915).
42. Saraf, Swarnlata. *NSAIDs : Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs : An Overview*. Hyderabad, IND: Pharmamed Press, 2008. ProQuest ebrary. Web. 30 March 2015.
43. Breivik EK, Barkvoll P, Skovlund E. Combining diclofenac with acetaminophen or acetaminophen-codeine after oral surgery: A randomized, double-blind single-dose study. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 625-635.
44. Chang DJ, Desjardins PJ, Chen E, et al. Comparison of the analgesic efficacy of rofecoxib and enteric-coated diclofenac sodium in the treatment of postoperative dental pain: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther* 2002; 24: 490-503.
45. Henrikson P, Thilander H, Wahlander LA. Absorption and effect of diclofenac-sodium after surgical removal of a lower wisdom tooth. *Curr Ther Res Clin Exp* 1982; 31: 20-26.
46. Bakshi R, Frenkel G, Dietlein G, et al. A placebo-controlled comparative evaluation of diclofenac dispersible versus ibuprofen in postoperative pain after third molar surgery. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 225-230.
47. Seymour RA, Hawkesford JE, Weldon M, Brewster D. An evaluation of different ibuprofen preparations in the control of postoperative pain after third molar surgery. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 83-87.
48. Ceppi Monti N, Gazzaniga A, Giansello V, et al. Activity and pharmacokinetics of a new oral dosage form of soluble ibuprofen. *Arzneimittelforschung* 1992; 42: 556-559.

49. Laska EM, Sunshine A, Marrero I, et al. The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40: 1-7.
50. Tuzuner Oncul AM, Yazicioglu D, Alanoglu Z, Demiralp S, Ozturk A, Ucok C. Postoperative Analgesia in Impacted Third Molar Surgery: The Role of Preoperative Diclofenac Sodium, Paracetamol and Lornoxicam. *Med Princ Pract* 2011; 20(5): 470–476.
51. Pandit MK, Godhi S, Lall AB. Preoperative Intravenous Tramadol Versus Diclofenac for Preventing Postoperative Pain After Third Molar Surgery: A Comparative Study. *J Maxillofac Oral Surg* 2011; 10(4): 306–309.
52. Esquivel Velásquez GC, German Santa Cruz LA, Isiordia Espinoza MA. Ketoprofen Is More Effective Than Diclofenac After Oral Surgery When Used as a Preemptive Analgesic: A Pilot Study. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache* 2014; 28(2): 153-158.
53. Gil A (ed). *Tratado De Nutrición*. Tomo I: Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010.
54. Woolf K, Manore MM. Elevated plasma homocysteine and low vitamin B-6 status in nonsupplementing older women with rheumatoid arthritis. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 443-53.
55. Chiang EI, Bagley PJ, Selhub J, Nadeau M, Roubenoff R. Abnormal vitamin B6 status is associated with severity of symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2003; 114: 283-7.
56. Chiang EI, Smith DE, Selhub J, Dallal G, Wang YC, Roubenoff R. Inflammation causes tissue-specific depletion of vitamin B6. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:R1254-R1262 (DOI 10.1186/ar1821).
57. Okumus M, Ceceli E, Tuncay F, Kocaoglu S, Palulu N, Yorgancioglu ZR. The relationship between serum trace elements, vitamin B12, folic acid and clinical parameters in patients with myofascial pain syndrome. *J Back Musculoskeletal Rehabil* 2010; 23: 187-91.

58. Eschalier A, Aumaître O, Decamps A, Dordain G. A Comparison of the Effects of Vitamin B12 and Aspirin in Three Experimental Pain Models in Rats and Mice. *Psychopharmacology* 1983; 81: 228-231.
59. Bromm K, Herrmann WM, Hartmut Schulz. Do the B-Vitamins Exhibit Antinociceptive Efficacy in Men? Results of a Placebo-Controlled Repeated-Measures Double-Blind Study. *Neuropsychobiology* 1995; 31(3): 156-165.
60. Reyes-García G, Medina-Santillán R, Terán-Rosales F, Castillo-Henkel C, Rodríguez-Silverio J, Torres-López JE et al. Analgesic effect of B vitamins in formalin-induced inflammatory pain. *Proc West Pharmacol Soc* 2001; 44: 139-140.
61. Reyes-García G, Castillo-Henkel C, Medina-Santillán R, Terán-Rosales F y Granados-Soto V. Mechanisms of Analgesic Action of B Vitamins in Formalin-Induced Inflammatory Pain. *Proc West Pharmacol Soc* 2002; 45: 144-146.
62. Medina-Santillán R, Reyes-García G, Rocha-González HI, Granados-Soto V. B Vitamins Increase the Analgesic Effect of Ketorolac in the Formalin Test in the Rat. *Proc West Pharmacol Soc* 2004; 47: 95-99.
63. Rodríguez-Silverio J, Aguilar-Carrasco JC, Reyes-García G, Medina-Santillán R, Flores-Murrieta FJ. Antinociceptive and Antiinflammatory Effects of Ketoprofen Are Potentiated by a Vitamin B Mixture in the Rat. *Drug Development Research* 2005; 64: 66–70.
64. Terán-Rosales F, Medina-Santillán R, Reyes-García G, Granados-Soto V. Synergistic Antinociceptive Interaction Between Acetaminophen or Metamizol and B Vitamins in the Formalin Test. *Drug Development Research* 2006; 66: 286–294.
65. Martinelli C, Durigetto AF. Efeito Antiedema e Antiinflamatorio das Vitaminas do Complexo B. *RGO* 1986; 34(2): 132-134.
66. Schwieger G, Karl H, Schönhaber E. Relapse prevention of painful vertebral syndromes in follow-up treatment with a combination of vitamins B1, B6, and B12. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 585(1): 540-2.

67. Brüggemann G, Koehler CO, Koch EM. Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. *Klin Wochenschr* 1990; 68(2): 116-20.
68. Dakshinamurti K, Sharma SK, Bonke D. Influence of B vitamins on binding properties of serotonin receptors in the CNS of rats. *Klinische Wochenschrift* 1990; 68(2): 142–145.
69. Hartvig P, Lindner KJ, Bjurling P, Langstrom B, Tedroff J. Pyridoxine effect on synthesis rate of serotonin in the monkey brain measured with positron emission tomography. *Journal of Neural Transmission* 1995; 102(2): 91–97.
70. Fu QG, Carstens E, Stelzer B, Zimmerman M. B vitamins suppress spinal dorsal horn nociceptive neurons in the cat. *Neuroscience Letters* 1988; 95(1–3): 192–197.
71. Sharma SK, Bolster B, Dakshinamurti K. Effects of pyridoxine on nociceptive thalamic unit activity. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1990; 585: 549–553.
72. Vesely DL. B complex vitamins activate rat guanylate cyclase and increase cyclic GMP levels. *European Journal of Clinical Investigation* 1985; 15(5): 258–262.
73. Saareks V, Mucha I, Sievi E, Riutta A. Nicotinic acid, vitamin B6 and eicosanoid production. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 1998; vol. 358, article R726.
74. Pérez-Flores E, Medina-Santillán R, Reyes-García G, Mateos-García E. Combination of diclofenac plus b vitamins in acute pain after tonsillectomy: a pilot study. *Proc West Pharmacol Soc* 2003; 46: 88-90.
75. Fisher SE, Frame JW, McEntegart DJ. Factors affecting the onset and severity of pain following the surgical removal of unilateral impacted mandibular third molar teeth. *Br Dent J* 1998; 164: 351-4.67
76. Mansuri S, Mujeeb A, Hussain SA, Hussain MAZ. Mandibular third molar impactions in male adults: Relationship of Operative time and Types of impaction on inflammatory complications. *Journal of International Oral Health* 2014; 6(2): 9-15.

77. De Santana-Santos T, De Souza-Santos JAS, Martins-Filho PRS, Da Silva LCF, De Oliveira e Silva ED, Gomes ACA. Prediction of postoperative facial swelling, pain and Trismus following third molar surgery based on preoperative variables. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013; 18(1): e65-70.
78. Alnahdi HS. Hepatoprotective effect of vitamin B complex on diclofenac sodium induced liver toxicity in rats. *International Journal of Academic Research* 2012; 4(5): 120-129.

## **X. ANEXOS**

## 10.1 Anexo 1 (Consentimiento informado de adulto)

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### Introducción

Se le invita a participar en el siguiente estudio, lea por favor este consentimiento y haga todas las preguntas necesarias, para estar seguros que Ud. entiende cuál será su participación y qué beneficios obtendrá del estudio.

#### 1ª consulta

Se le realizará la cirugía. Una vez finalizada la cirugía se le aplicará **“Gratuitamente”** un medicamento **antiinflamatorio y analgésico** en el glúteo. Luego se le entregará una hoja de evaluación del dolor, con las instrucciones para llenar dicha hoja en su domicilio.

Se le entregarán al menos **9 pastillas de un analgésico adicional** con las instrucciones debidas para que Ud. las pueda tomar correctamente.

#### 2ª consulta

Será a los siete (07) días de realizada la cirugía, para examinarlo (a) y ver si está evolucionando favorablemente y evaluar su estado de salud, también se le retirarán los hilos de sutura y se recogerá la hoja de evaluación del dolor.

#### Incomodidades y riesgos del estudio

Los efectos secundarios se han presentado casi exclusivamente cuando se administran los medicamentos por periodos prolongados (**Mayor a 7 días de tratamiento**), el cual **NO ES EL CASO del presente estudio**.

#### Beneficios derivados del estudio

Usted se beneficiará directamente con el estudio, pues recibirá medicamentos analgésicos y antiinflamatorios de **buena calidad, los cuales se les dará “GRATIS”**. Además tendrá la satisfacción de haber apoyado con el avance de la investigación en su país.

#### Costos y pagos a realizarse para el estudio

Estos pagos son los mismos que realizan los pacientes regulares del Servicio de Cirugía bucal y Maxilofacial.

#### Privacidad y Confidencialidad

Las historias clínicas en las cuales se le identifica a usted y el consentimiento informado que usted firmó serán revisados por el investigador y podrán ser inspeccionados por el Comité de Ética e Investigación (CIEIHU) del HOSPITAL.

#### Participación voluntaria y retiro del estudio

La participación al presente estudio es voluntaria.

## **Compensación económica y tratamiento en caso de daño o lesión por su participación en el ensayo**

En los pacientes que se extraen la muela del juicio, “**Es Normal**” que se presenten luego de la cirugía los siguientes signos y síntomas: **inflamación local y dolor variable, dificultades para la alimentación, dificultad de la apertura de la boca y el habla, según los casos, durante aproximadamente 3-7 días.**

El DICLOFENACO es un **medicamento conocido, seguro, aprobado** por la FDA de los E.U. y con más de 34 años en el mercado.

El Investigador se hará cargo de los costos totales de un tratamiento médico si Ud. sufre alguna lesión o evento adverso inesperado como consecuencia de la administración de las medicaciones analgésicas del estudio.

Cualquier otro tipo de síntoma o problema de salud que no tenga que ver con el estudio, o tenga relación con él, no será compensado por parte del investigador.

### **Contactos para responder cualquier duda o pregunta y en caso de emergencia:**

- a) **Investigador principal:** Bach. Juan Pablo Sánchez Huamaní  
Dirección : Calle 7, Mz: “H”, Lt: “21”, A.H. J.C.M., San Juan de Miraflores.  
Correo electrónico : [jianpaul\\_86@hotmail.com](mailto:jianpaul_86@hotmail.com)  
Celular (Claro) : 956-233-781  
Teléfono de casa : 560-7461
- b) **Presidente del CIEIHU:** Dra. Angélica Ricci Yaurivilca  
Correo electrónico : [angelicaricci05@yahoo.es](mailto:angelicaricci05@yahoo.es)  
Celular : 999-686-880  
Teléfono del CIEIHU : 362-7777- anexo 2196

**Título del Estudio:** “EFICACIA DEL DICLOFENACO ASOCIADO A VITAMINAS B1/B6/B12 EN EL MANEJO DEL DOLOR POSTERIOR A CIRUGÍA DE TERCERA MOLAR INFERIOR”

Yo.....con  
DNI .....he hablado con el investigador del estudio, y comprendo que mi participación es voluntaria.

Acepto participar voluntariamente en el estudio.

**Nº de Celular.....Firma del participante.....**

**Firma del Investigador.....Fecha:.....**

**Nombre del Investigador:** Bch. Juan Pablo Sánchez Huamaní.



## 10.2 Anexo 2 (Consentimiento informado de menor de edad)

### CONSENTIMIENTO INFORMADO (Menores de edad)

#### Introducción

Se le invita a participar en el siguiente estudio, lea por favor este consentimiento y haga todas las preguntas necesarias, para estar seguros que Ud. entiende cuál será su participación y qué beneficios obtendrá del estudio.

#### 1ª consulta

Se le realizará la cirugía. Una vez finalizada la cirugía se le aplicará **“Gratuitamente”** un medicamento **antiinflamatorio y analgésico** en el glúteo. Luego se le entregará una hoja de evaluación del dolor, con las instrucciones para llenar dicha hoja en su domicilio.

Se le entregarán al menos **9 pastillas de un analgésico adicional** con las instrucciones debidas para que Ud. las pueda tomar correctamente.

#### 2ª consulta

Será a los siete (07) días de realizada la cirugía, para examinarlo (a) y ver si está evolucionando favorablemente y evaluar su estado de salud, también se le retirarán los hilos de sutura y se recogerá la hoja de evaluación del dolor.

#### Incomodidades y riesgos del estudio

Los efectos secundarios se han presentado casi exclusivamente cuando se administran los medicamentos por periodos prolongados (**Mayor a 7 días de tratamiento**), el cual **NO ES EL CASO del presente estudio**.

#### Beneficios derivados del estudio

Usted se beneficiará directamente con el estudio, pues recibirá medicamentos analgésicos y antiinflamatorios de **buena calidad, los cuales se les dará “GRATIS”**. Además tendrá la satisfacción de haber apoyado con el avance de la investigación en su país.

#### Costos y pagos a realizarse para el estudio

Estos pagos son los mismos que realizan los pacientes regulares del Servicio de Cirugía bucal y Maxilofacial.

#### Privacidad y Confidencialidad

Las historias clínicas en las cuales se le identifica a usted y el consentimiento informado que usted firmó serán revisados por el investigador y podrán ser inspeccionados por el Comité de Ética e Investigación (CIEIHU) del HOSPITAL.

#### Participación voluntaria y retiro del estudio

La participación al presente estudio es voluntaria.

**Compensación económica y tratamiento en caso de daño o lesión por su participación en el ensayo**

En los pacientes que se extraen la muela del juicio, “**Es Normal**” que se presenten luego de la cirugía los siguientes signos y síntomas: **inflamación local y dolor variable, dificultades para la alimentación, dificultad de la apertura de la boca y el habla, según los casos, durante aproximadamente 3-7 días.**

El DICLOFENACO es un **medicamento conocido, seguro, aprobado** por la FDA de los E.U. y con más de 34 años en el mercado.

El Investigador se hará cargo de los costos totales de un tratamiento médico si Ud. sufre alguna lesión o evento adverso inesperado como consecuencia de la administración de las medicaciones analgésicas del estudio.

Cualquier otro tipo de síntoma o problema de salud que no tenga que ver con el estudio, o tenga relación con él, no será compensado por parte del investigador.

**Contactos para responder cualquier duda o pregunta y en caso de emergencia:**

- a) **Investigador principal:** Bach. Juan Pablo Sánchez Huamaní  
Dirección : Calle 7, Mz: “H”, Lt: “21”, A.H. J.C.M., San Juan de Miraflores.  
Correo electrónico : [jianpaul\\_86@hotmail.com](mailto:jianpaul_86@hotmail.com)  
Celular (Claro) : 956-233-781  
Teléfono de casa : 560-7461
- b) **Presidente del CIEIHU:** Dra. Angélica Ricci Yaurivilca  
Correo electrónico : [angelicaricci05@yahoo.es](mailto:angelicaricci05@yahoo.es)  
Celular : 999-686-880  
Teléfono del CIEIHU : 362-7777- anexo 2196

**Título del Estudio: “EFICACIA DEL DICLOFENACO ASOCIADO A VITAMINAS B1/B6/B12 EN EL MANEJO DEL DOLOR POSTERIOR A CIRUGÍA DE TERCERA MOLAR INFERIOR”**

Yo.....con DNI.....  
.....( )adre de.....he  
hablado con el investigador del estudio, el Bch. Juan Pablo Sánchez Huamaní  
y comprendo que la participación de mi hijo (a) es voluntaria.  
Doy mi consentimiento para que mi Hijo (a), participe en el estudio.

**Firma del apoderado**.....

**Nº de Celular del participante (Hijo o Hija):**.....

**Firma del Investigador**.....**Fecha:**.....

**Nombre del Investigador:** Bch. Juan Pablo Sánchez Huamaní.

### 10.3 Anexo 3 (Datos del paciente)

#### Datos del paciente

Nombre: .....  
Sexo: ..... Edad: ..... Peso: .....  
Dirección: .....  
Teléfono: ..... Historia Clínica N°: .....  
DNI: .....

#### Datos de la cirugía

<b>FECHA</b>	
<b>Diagnóstico de la pieza dental</b>	
<b>Hora de inicio de la cirugía</b>	
<b>Hora del final de la cirugía</b>	
<b>Duración de la cirugía en minutos (')</b>	
<b>Hora de aplicación del Fármaco</b>	
<b>Intervalo entre la aplicación y el final de la Cirugía</b>	
<b>Cirujano que realiza la cirugía</b>	
<b>Cantidad de anestésico local empleado (en Cart. ó ml.)</b>	
<b>Clasificación de la pieza dentaria</b>	
<b>Osteotomía (+)</b>	
<b>Odontosección</b>	

#### Observaciones:

Dolor el día de la cirugía: Antes (\_\_\_), Durante (\_\_\_), Después (\_\_\_)

Historia de pericoronaritis: No ( ), Sí ( ) → tiempo: \_\_\_\_\_

Complicaciones: \_\_\_\_\_

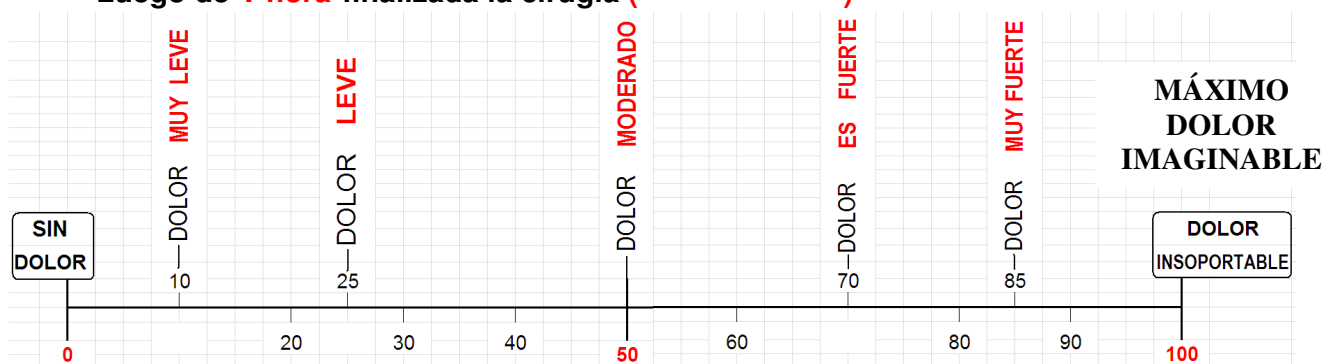
#### 10.4 Anexo 4 (Ficha del dolor)

### Escala Gráfica Verbal

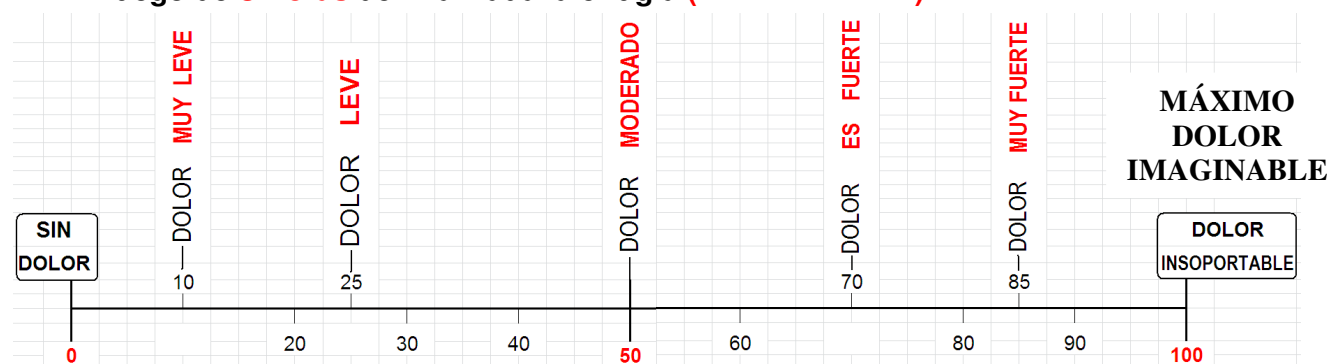
Es una herramienta para medir la intensidad del dolor que usted sienta durante las primeras 24 horas posteriores a la realización de la cirugía. Esta escala consta de dos puntos con valores extremos:

- El punto 0 indica que usted permanece sin sentir dolor.
- El punto 100 indica que Ud. siente el **máximo dolor que se pueda imaginar**, es decir un dolor insoportable.
- En cada una de las horas indicadas usted marcará un aspa (X) ubicado entre los valores de 0 y 100 según la intensidad de dolor que sienta en ese momento.

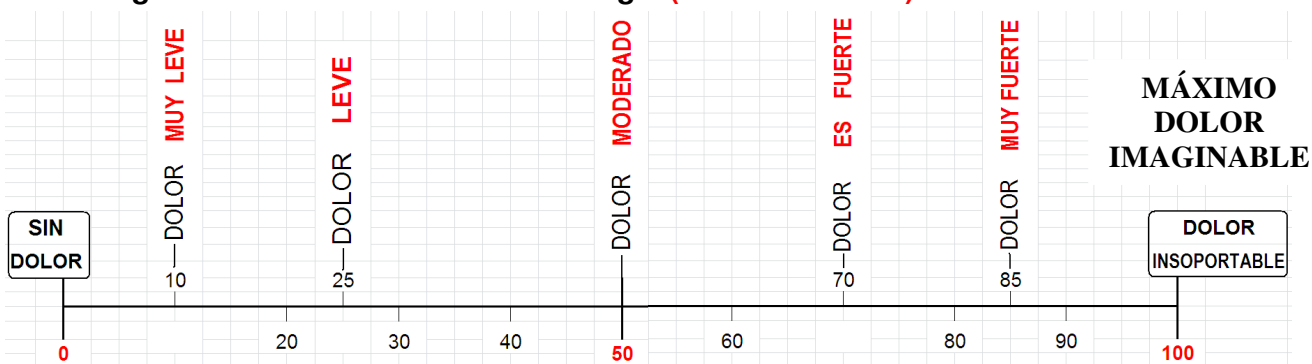
Luego de **1 hora** finalizada la cirugía ( )



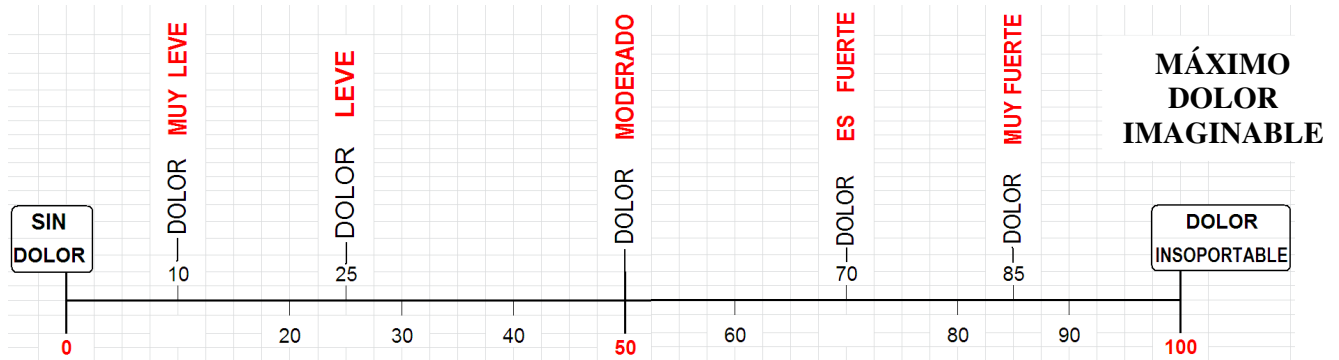
Luego de **3 horas** de finalizada la cirugía ( )



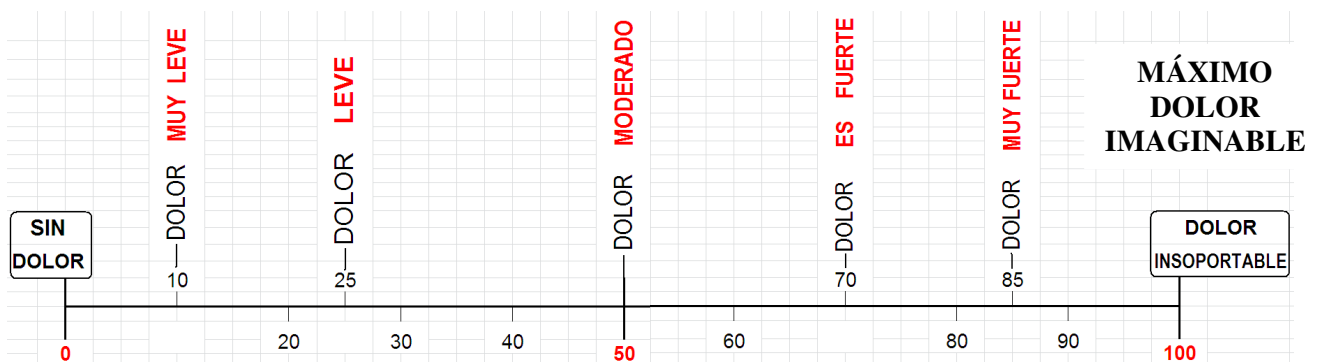
Luego de **6 horas** de finalizada la cirugía ( )



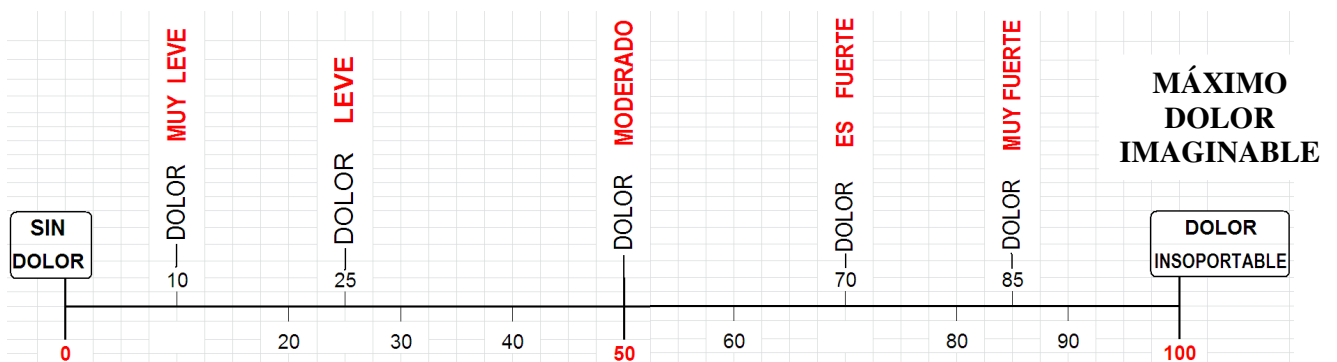
Luego de **9 horas** de finalizada la cirugía ( )



Luego de **12 horas** de finalizada la cirugía ( )



Luego de **24 horas** de finalizada la cirugía ( ) del día \_\_\_\_\_



### Medicación Analgésica

1.- ¿A qué hora **NECESITÓ** tomar el **1<sup>ER</sup> MEDICAMENTO** para el DOLOR?  
(Pastillas Naranjadas = Diclofenaco 50mg +Paracetamol 500mg)

Hora exacta:.....Minuto exacto:..... (Intensidad de dolor:\_\_\_\_\_)

2.- ¿Cuántas pastillas (Pastillas Naranjadas) necesitó tomar en total?

Nº de pastillas Naranjadas (que consumió): .....

